



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

EFEITOS SECUNDÁRIOS DA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA E SEU IMPACTO NA  
QUALIDADE DE VIDA EM CÃES E GATOS COM DOENÇA ONCOLÓGICA

PEDRO DE SOUSA DÂMASO DA SILVEIRA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

**Doutora Ilda Maria Neto Gomes Rosa**

**Doutor José Henrique Duarte Correia**

**Doutora Berta Maria Fernandes  
Ferreira São Braz**

ORIENTADOR

**Doutor José Henrique Duarte Correia**

CO-ORIENTADOR

**Dr. Gonçalo Eduardo Vitor Vicente**

2016

Lisboa

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

EFEITOS SECUNDÁRIOS DA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA E SEU IMPACTO NA  
QUALIDADE DE VIDA EM CÃES E GATOS COM DOENÇA ONCOLÓGICA

PEDRO DE SOUSA DÂMASO DA SILVEIRA

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

**Doutora Ilda Maria Neto Gomes Rosa**

**Doutor José Henrique Duarte Correia**

**Doutora Berta Maria Fernandes**

**Ferreira São Braz**

ORIENTADOR

**Doutor José Henrique Duarte Correia**

CO-ORIENTADOR

**Dr. Gonçalo Eduardo Vitor Vicente**

2016

Lisboa

---

*Para o Leonardo,*



## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Professor Doutor José Henrique Duarte Correia por me ter guiado e ajudado durante a tese. Por toda a simpatia e incentivo durante todo o processo.

Ao Dr. Gonçalo Vicente por todos os ensinamentos, principalmente na área da oncologia, e por toda a amizade, não só ao longo do estágio e tese mas também ao longo de todo o curso.

À Dra. Elsa Pereira pelo apoio durante o projeto e tese, por todos os ensinamentos e, mais que tudo, pelo Obi-wan.

A todo o pessoal do Hospital Veterinário Escolar da FMV, com quem tive o prazer de estagiar, incluindo todos os médicos, enfermeiros, auxiliares, funcionários e colegas estagiários.

À Vetvisão e toda a sua equipa que me permitiu recolher casos para este trabalho, aprender e fazer parte da equipa.

Aos proprietários dos animais que aceitaram fazer parte do estudo, que se disponibilizaram sempre para participar, respondendo aos questionários, sem os quais não seria possível recolher a informação necessária.

A todos os meus colegas e amigos que me acompanharam durante o curso, em especial ao Nuno, ao Rafael e ao Small, que me acompanharam desde o início e também ao Lagoa, ao Tiago e ao Alferes “Cindy” Rodrigues, que apareceram no fim mas em grande. Aos momentos que partilhámos e aos que estão por partilhar.

A todos os meus amigos que me acompanharam até à data, alguns desde o início. Com um obrigado especial ao Pedro e ao Miguel.

À minha família em especial aos meus pais e à Leonor, que me apoiaram e amaram, incondicionalmente, e que me moldaram na pessoa que sou. Obrigado por me passarem a paixão por animais muito cedo.

Aos animais que fizeram e fazem parte da minha vida, que foram e são a minha companhia, por todas as alegrias que me dão, entre eles Leonardo, Maria, Thor, Bolacha, Phoenix, Chili, Afonso, Leia, Obi-wan e Chewbacca.

Por último e em especial, à Joana, o amor da minha vida, por todo o apoio e amor incondicional, por tudo o que partilhámos e já vivemos, pelas etapas que ainda vamos percorrer. Obrigado por tudo o que me dás.



## **Resumo**

### **Efeitos secundários da quimioterapia antineoplásica e seu impacto na qualidade de vida em cães e gatos com doença oncológica.**

Em Medicina Veterinária, a crescente prevalência de doenças neoplásicas vem provocar um aumento exponencial da realização de quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. O uso de fármacos antineoplásicos está, frequentemente, associado à ocorrência de efeitos adversos e a alterações da qualidade de vida dos doentes oncológicos.

Neste estudo avaliou-se e caracterizou-se, a presença de efeitos secundários e parâmetros de qualidade de vida, na decorrência de 49 sessões quimioterápicas em cães e gatos. Estes dados foram obtidos através do uso de questionários detalhados ao proprietário, avaliação de parâmetros clínicos, bem como com recurso a meios analíticos.

Neste estudo as neoplasias mais comuns em canídeos (n=14) foram linfoma multicêntrico (50%) e mastocitoma (28,57%) e, em felídeos (n=6), carcinoma mamário (33,33%). Registou-se uma frequência total (59,18%) de sessões com a presença de, pelo menos, um efeito adverso. Os efeitos gastrointestinais foram preponderantes, tendo estado presentes em 48,49% das sessões, seguidos dos efeitos hematopoiéticos (26,67%), principalmente representados pela presença de anemia de grau 1. Relativamente ao composto quimioterápico, 40% das sessões com vincristina ou ciclofosfamida e 28,57% das sessões com doxorrubicina resultaram em efeitos gastrointestinais, com a particularidade de 66,67% dos tratamentos com doxorrubicina em felídeos resultarem em vômito. Relativamente às terapêuticas adicionais em resultado da presença de efeitos adversos registou-se: terapêutica com antiemético profilático (n=8), adiamento de sessão quimioterápica (n=2), interrupção do tratamento quimioterápico (n=1), antibioterapia profilática (n=1) e hospitalização (n=1).

Dos parâmetros de qualidade de vida avaliados pelos proprietários, verificou-se cansaço em 45,7% das sessões em cães e 57,1% em gatos e desconforto/dor em 14,3% das sessões em cães e 35,71% em gatos. Calculou-se um índice médio de atividade de 3,65 em cães e 3,9 em gatos e de grau de estado mental/"disposição" 3,79 em cães e 3,78 em gatos (intervalo 1-5).

Quanto à apreciação do estado geral, 51,02% dos animais permaneceu estável e 40,82% dos doentes melhorou após sessão quimioterápica.

O uso de questionários detalhados em oncologia veterinária é determinante quer na avaliação de efeitos adversos e sua classificação, quer na avaliação de parâmetros de qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Quimioterapia Veterinária, Efeitos Adversos, Qualidade de Vida.





## **Abstract**

### **Antineoplastic chemotherapy side effects and its impact in the quality of life of dogs and cats with oncologic disease.**

The overgrowing prevalence of neoplastic disease in veterinary medicine led to an exponential use of antineoplastic chemotherapy in dogs and cats. The usage of such drugs has been frequently associated with the presence of adverse effects and with changes in the quality of life of oncological patients.

In this study the presence of side effects, as well as the quality of life were evaluated and characterized following 49 chemotherapy sessions in dogs and cats. The data was obtained through detailed questionnaires to the owners, assessment of clinical parameters, as well as through analytical means.

The most common neoplasia in dogs (n=14) were Multicentric Lymphoma (50%) and Mastocytoma (28,57%) and in cats (n=6), Mammary Gland Carcinoma (33.33%). The registered frequency of sessions with at least one adverse effect was 59,18%. The gastrointestinal effects were predominant, having been present in 48,49% of the sessions, followed by the hematopoietic effects (26,67%), mainly represented by grade 1 anaemia. Regarding the antineoplastic drug, 40% of vincristine and cyclophosphamide sessions and 28,57% of doxorubicin sessions resulted in gastrointestinal effects, particularly with 66,67% of treatments with doxorubicin in cats resulting in vomit. Regarding additional therapies in the case of adverse effects, the following were registered: Prophylaxis with Antiemetic (n=8), Chemotherapy Session Postponing (n=2), Chemotherapy Treatment Interruption (n=1), Prophylaxis with Antibiotics (n=1) and Hospitalization (n=1).

Among the quality of life parameters assessed by the owners, fatigue was observed in 45,7% and 57,1% of the sessions in dogs and cats, respectively and pain/discomfort in 14,3% and 35,71%. The medium index of activity attributed by the owners was 3,65 in dogs and 3,9 in cats and the medium degree of mental status/happiness attributed was 3,79 in dogs and cats 3,78 (1-5). According to the owners, 51,02% of the animals remained stable following the previous chemotherapy session and 40,82% was reported to be better.

The use of questionnaires in veterinary oncology is determinant, whether in the evaluation and characterization of adverse effects, or in the evaluation of quality of life parameters.

**Keywords:** Veterinary Chemotherapy, Adverse Effects, Quality of Life



## Índice

I. Descrição das atividades realizadas durante o estágio curricular.....	1
II. Revisão Bibliográfica.....	4
III. Epidemiologia.....	4
1. Mortalidade .....	4
2. Incidência e Prevalência .....	5
2.1. Tipos Histológicos e Localização .....	5
2.2. Malignidade.....	6
2.3. Predisposição Rácica.....	6
2.4. Género.....	7
2.5. Idade.....	7
IV. Oncologia comparada.....	7
V. Tratamento.....	9
1. Quimioterapia.....	9
1.1. Introdução .....	9
1.2. Princípios .....	10
1.3. Indicações.....	10
1.4. Mecanismos de Ação e Resistência .....	11
1.5. Quimioterapia Combinada.....	12
1.6. Doses, ciclos e vias de administração .....	13
1.7. Fármacos .....	15
VI. Efeitos secundários.....	20
1. Introdução .....	20
2. Predisposição de espécie e raça.....	21
3. Tipos de Efeitos Adversos.....	21
3.1. Hematológicos/ Mielossupressão .....	23
3.2. Gastrointestinais .....	26
3.3. Cardíacos.....	28
3.4. Urinários/Cistite hemorrágica estéril .....	30
3.5. Renais.....	32
3.6. Hepáticos .....	33
3.7. Neurológicos .....	34
3.8. Pulmonares.....	35
3.9. Dermatológicos .....	35
3.10. Síndrome de lise tumoral aguda.....	36
3.11. Extravasamento/ Necrose Perivascular.....	37
3.12. Reações de Hipersensibilidade/Anafilaxia.....	39
VII. Impacto da terapêutica antineoplásica na qualidade de vida dos doentes oncológicos.....	40
VIII. Estudo de casos.....	42
1. Objetivos .....	42
2. Material e Métodos.....	42
3. Análise Estatística .....	43
IX. Resultados.....	44
1. Caracterização da amostra .....	44
2. Doenças neoplásicas .....	44
3. Protocolos de quimioterapia antineoplásica .....	45
4. Efeitos Secundários Gastrointestinais .....	45
5. Efeitos Secundários Hematopoiéticos .....	48
6. Outros Efeitos Secundários.....	49
7. Parâmetros de Qualidade de Vida.....	50
8. Terapêutica adjuvante.....	53
X. Discussão.....	54

XI. Conclusão.....	60
XII. Bibliografia.....	61
XIII. Anexos.....	71
1. Anexo 2- Questionário do estudo em questão entregue aos proprietários.....	71
2. Anexo 1 – Tabelas de classificação de efeitos adversos segundo VCOG-CTCAE (2004).....	72

## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características farmacológicas dos compostos alquilantes .....	16
Tabela 2 – Características farmacológicas dos compostos antimetabólicos .....	17
Tabela 3 – Características farmacológicas dos antibióticos antineoplásicos .....	17
Tabela 4 – Características farmacológicas dos inibidores mitóticos .....	18
Tabela 5 – Características farmacológicas dos compostos platinados.....	19
Tabela 6 - Características farmacológicas de outros compostos antineoplásicos .....	19
Tabela 7 - Ações adjuvantes no controlo de efeitos adversos no tratamento quimioterápico	53

## Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Frequência de doenças neoplásicas em canídeos incluídos no estudo. ....	44
Gráfico 2 - Frequência de doenças neoplásicas em felídeos incluídos no estudo. ....	45
Gráfico 3 - Alterações de apetite nos diferentes compostos quimioterápicos .....	46
Gráfico 4 - Frequência de vômito dos compostos quimioterápicos consoante o seu tempo de ocorrência em canídeos.....	47
Gráfico 5 - Frequência de vômito dos compostos quimioterápicos consoante o seu tempo de ocorrência em felídeos.....	47
Gráfico 6 - Alterações de consistência de fezes em canídeos consoante o composto quimioterápico .....	48
Gráfico 7 - Alterações hematológicas dos canídeos.....	49
Gráfico 8 - Avaliação de desconforto/dor e cansaço em canídeos de acordo com o composto .....	50
Gráfico 9 – Avaliação de estado mental/”disposição” atribuído por inquérito em canídeos ..	52
Gráfico 10 - Grau de estado mental/”disposição” atribuído por inquérito em felídeos.....	53

### **Lista de Abreviaturas e Siglas**

ADN - Ácido Desoxirribonucleico  
ALT – Alanina aminotransferase  
ARN - Ácido Ribonucleico  
CID – Coagulação intravascular disseminada  
CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events  
CTRZ – Zona de quimiorreceptores de disparo  
DMSO - Dimetilsulfóxido  
EDTA – Ácido etilenodiamino tetraacético  
GI – Gastrointestinal  
IM – Via intramuscular  
IP – Via intraperitoneal  
IV – Via intravenosa  
MESNA – 2-mercaptoetanossulfonato de sódio  
PO – Via oral  
SC – Via subcutânea  
SLTA – Síndrome de lise tumoral aguda  
SNC – Sistema nervoso central  
VCOG - Veterinary Cooperative Group

### **Lista de Símbolos**

cm	Centímetro
dl	Decilitro
FR	Frequência
l	Litro
µl	Microlitro
mg	Miligrama
ml	Mililitro
N	Número
%	Porcentagem
kg	Quilograma



## I. DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR

O estágio curricular obrigatório foi realizado no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, no período entre Agosto de 2013 e Fevereiro de 2014. As atividades foram divididas em cirurgia, imagiologia, oncologia e medicina interna, tendo acompanhado o serviço de consulta externa e suas múltiplas especialidades, assim como o serviço de internamento. No total dos 6 meses o estagiário realizou um total aproximado de 640 horas em consulta externa, 160 no serviço de imagiologia, 160 no serviço de cirurgia e um total de 504 horas divididas por turnos de 24 horas no internamento. Após este período foram ainda acompanhadas um total de 50 sessões de quimioterapia com o intuito de recolha de dados.

### Consultas Externas

Neste âmbito foram acompanhadas consultas que abrangeram as diversas áreas da medicina interna, tendo o estagiário como sua responsabilidade a início das mesmas, a identificação do animal, pesagem, realização de anamnese, lista de problemas e exame físico completo. Após descrição do caso ao clínico o estagiário auxiliava na restante consulta nas seguintes tarefas: contenção, colheita de amostras (sangue, urina, zaragatoas, citologia, pelo, PAAFs), administração de medicação, imunização, colocação de *microchip*, limpeza de feridas, drenagens e colocação de pensos estando, portanto, envolvido no desenvolvimento de um plano de diagnóstico, no tratamento e na prevenção. Nos doentes cujo plano terapêutico envolveu a necessidade de internamento o estagiário acompanhou o processo de tomada de decisão do clínico, tendo auxiliado na preparação do mesmo para tal com cateterização, iniciação de fluidoterapia e realização de plano terapêutico diário.

Das consultas de especialidade existentes foram acompanhadas em particular as consultas de animais exóticos, as consultas de neurologia e as consultas de oncologia.

Exóticos- Nestas foi possível observar as diferentes espécies em consulta entre pequenos mamíferos, répteis e aves, acompanhando quer consultas de manejo e de primeira vez, com ênfase na alimentação, *habitat* e cuidados profiláticos, quer consultas de tratamento e observação. O aluno auxiliou nas diferentes técnicas de contenção, administração de medicação e colheita de amostras.

Neurologia- Estas consultas iniciavam-se com observação do animal à distância, com o objetivo de avaliar a locomoção (ataxia, claudicação) e estado mental. De seguida o especialista realizava o exame neurológico com avaliação da resposta dos nervos cranianos, avaliação de propriocepção e dor profunda, reflexo panicular, nervos aferentes e



esfíncteres. Se necessário o estagiário encaminhava os doentes aos exames complementares de diagnóstico, como raio-X, tomografia computadorizada e colheita de líquido cefalorraquidiano.

Oncologia- Foram acompanhadas as consultas de oncologia, entre as quais as de segunda opinião, as pré e pós cirúrgicas, as pré e pós quimioterapia e as de seguimento. Nas consultas, o estagiário realizava a receção dos animais, pesagem anamnese, exame clínico, colheita de amostras e administração de medicação. Foram também acompanhadas as sessões de quimioterapia, desde a receção do animal, cateterização, colheita de sangue, realização de análises, preparação de fármacos, administração de quimioterápicos e alta dos animais.

### Cirurgia

Teve interação na receção dos animais, pesagem, administração de pré medicação, preparação dos animais com tricotomia e lavagem e desinfecção da zona cirúrgica, intubação endotraqueal, cateterização, indução anestésica, monitorização e manutenção da anestesia com recurso a estetoscópio esofágico, capnografia, oximetria e ECG. Foi realizado acompanhamento pós-cirúrgico com extubação, monitorização e recuperação da temperatura corporal. Foram também efetuadas ficha pós cirúrgica, notas de alta e prescrição de medicação.

Auxílio ao cirurgião em variadas cirurgias e realização de destartarizações. Observação de endoscopias, rinoscopias, colonoscopias e vídeo-otoscopias.

### Internamento

O tempo decorrido no internamento foi dividido em turnos de 24 horas, nos quais o estagiário estava parcialmente responsável pelos animais hospitalizados. Teve como parte das suas funções a preparação e administração das medicações prescritas, a monitorização dos sinais vitais, a prestação dos cuidados gerais de bem-estar como alimentação e passeios bem como dos cuidados de higiene. Foi também realizado quer o internamento dos animais recebidos, com os respetivos procedimentos necessários como cateterização ou colheita de amostras, quer a preparação para alta e entrega dos doentes e notas de alta. O estagiário auxiliava o médico veterinário, enfermeiros e auxiliares em todos os procedimentos necessários quer de rotina quer de carácter urgente. Entre os procedimentos realizados incluem-se cateterizações, colheitas de amostras, algaliações, limpezas de feridas e trocas de pensos, monitorização de transfusões sanguíneas, preparação e monitorização de infusões contínuas, medição de glicémia ou pressão arterial.

## Imagiologia

No serviço de imagiologia o estagiário acompanhou a realização de raios-X, tomografia computadorizada, ecografia e mielografia. Era esperado o auxílio na preparação do equipamento, no posicionamento e contenção dos doentes e, quando necessário, a realização e monitorização da anestesia. O estagiário presenciou ainda a interpretação dos exames e sua comunicação aos proprietários ou médicos veterinários assistentes, bem como a realização de relatórios.

## II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Em medicina veterinária as doenças neoplásicas representam, atualmente, uma das maiores preocupações de saúde em canídeos e em felídeos (Dobson & Lascelles, 2011). Este facto é resultado da crescente prevalência destas doenças nos animais de companhia em virtude de uma maior procura de cuidados médicos por parte dos proprietários o que, por sua vez, conduz quer a um aumento no número de diagnósticos realizados pelos médicos veterinários, quer ao aumento da esperança de vida dos animais (Withrow, Vail & Page, 2013).

As neoplasias tornaram-se numa das maiores causas de morbilidade e mortalidade nos animais de companhia. Nos Estados Unidos da América estimou-se que cerca de 4 milhões de cães e 4 milhões de gatos por ano desenvolvem doença oncológica (Hansen & Khanna, 2004). Em 2005, um inquérito realizado com o objetivo de compreender o impacto da oncologia nos animais de companhia, verificou que 41% dos inquiridos consideram a doença neoplásica a principal preocupação na saúde dos respetivos canídeos (Withrow et al., 2013).

A oncologia representa um desafio no exercício da medicina veterinária atual, desde o diagnóstico da doença até ao seu tratamento, passando pela gestão de expectativas dos proprietários e, por esta razão, deverá fazer parte integrante da formação do médico veterinário (Withrow et al., 2013). Este deverá procurar atingir a cura da doença ou, na sua impossibilidade, transformá-la, não numa afeção aguda com alta mortalidade, mas sim numa crónica possível de gerir (Withrow et al., 2013).

## III. EPIDEMIOLOGIA

O registo completo e correto de ocorrências permite o conhecimento de incidências, de prevalências e de taxas de mortalidade da doença oncológica, facilitando a implementação de estratégias de prevenção e controlo, assim como a sua associação a fatores de risco e de exposição (Davis, et al., 2007; Bronden, Flagstad, & Kristensen, 2007; Nodtvedt, Berke, Bonnett & Bronden, 2011; Withrow et al., 2013).

### 1. Mortalidade

Num estudo publicado por Fleming, Creevy e Promislow (2011), em que foram avaliadas as causas de morte de canídeos de várias raças entre 1984 e 2004 na América do Norte, a doença neoplásica foi considerada a principal causa de morte da maioria dos cães das raças incluídas, tendo sido estimada em 27% a mortalidade proporcional para todas as raças e valores entre 44% a 54%, nas cinco raças mais afetadas. De igual modo, uma investigação publicada em 1982, procurou determinar através de necrópsias a causa de morte de 2000 animais e verificou que, 23% do total dos animais, morreram na sequência de

doença oncológica. Quando, no mesmo estudo, foram avaliados canídeos com 10 anos ou mais, a percentagem de mortalidade aumentou para 45% (Bronsen, 1982).

## **2. Incidência e Prevalência**

Em 2008, Merlo e colaboradores, ao compilarem os trabalhos anteriormente publicados, verificaram que, a incidência de tumores malignos no cão, variava entre 310 e 958 novos casos por cada 100.000 por ano. No Reino Unido, os autores Dobson, Samuel, Milstein, Rogers e Wood (2002) estimaram a incidência de tumores em cães em 1.948 novos casos por cada 100.000 por ano. Por sua vez, em Itália, Vascellari, Baioni, Ru, Carminato e Mutinelli (2009) calcularam a prevalência total de tumores em cães e gatos no ano de 2005 e os valores estimados foram, respetivamente, de 282 e 77 casos em 100.000 animais.

Existem vários estudos publicados com valores altamente distintos de incidência e prevalência de neoplasias e, esta variação parece refletir metodologias diferentes de registo de diagnóstico, usos diferentes de classificação e nomenclatura, critérios de inclusão diferentes e uma definição de população em risco diferente (Merlo, et al., 2008).

### **2.1. Tipos Histológicos e Localização**

Vários estudos investigaram também a incidência e prevalência das neoplasias mais frequentes assim como os seus locais de origem. No Reino Unido, os tumores cutâneos e de tecidos moles apresentaram maior incidência em cães, seguidos pelos tumores do tecido mamário, urogenital e linfóide. No que diz respeito ao tipo histológico de tumor, os histiocitomas e os lipomas surgiram com maior incidência, seguidos dos adenomas, mastocitomas (126 novos casos por cada 100.000 por ano), sarcomas (122 novos casos por cada 100.000 por ano), linfomas (107 novos casos por cada 100.000 por ano), osteossarcomas e carcinomas mamários (Dobson et al., 2002). Os investigadores Bronden, Nielsen, Toft and Kristensen (2010) calcularam a frequência de tumores, através do centro de registo da Dinamarca, e concluíram que, os tumores benignos mais frequentes, foram o lipoma, o adenoma e o histiocitoma. Os malignos mais diagnosticados foram o adenocarcinoma, o mastocitoma e o linfoma.

Em Portugal, um estudo efetuado entre os anos de 2000 e 2009, pelo Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, analisou 8.781 neoplasias caninas e 2.673 felinas. As mais frequentes na população canina em estudo foram o carcinoma, representando 32,2% da amostra, o adenoma (11,9%) e o mastocitoma (6,2%). Relativamente à população felina as neoplasias mais frequentes em estudo foram o carcinoma, representando 50,9% da amostra, o fibrossarcoma (17,6%), o adenoma (5,1%) e o linfoma (4,7%) (Salvado, 2010).

Algumas investigações distinguiram as frequências de tumores de acordo com o género, como resultado da forte percentagem de tumores mamários. Merlo e colaboradores (2008)

apresentaram as seguintes frequências de tumores mais comuns: linfoma 20,1%, pele (excluindo os melanomas) 19,2%, aparelho reprodutor 16,8%, melanomas 0,7% em machos, tecido mamário 70,5%, linfomas 8,4%, tecidos moles 4,6%, e pele 3,8% em fêmeas. Um outro estudo apresentou valores de 56% na pele e tecidos moles, 13% no aparelho reprodutor, 4% na cavidade oral em machos e 56% no tecido mamário, 31% na pele e tecidos moles e 3% no aparelho reprodutor em fêmeas (Vascellari et al, 2009). Em gatos Vascellari e colaboradores (2009) colocaram, tanto em machos como em fêmeas, a pele e os tecidos moles como os mais frequentes, sendo as frequências calculadas em 65% e 49% respetivamente.

## **2.2. Malignidade**

No que respeita à distinção entre frequências, incidências e prevalências de tumores benignos face a tumores malignos, Dobson e colaboradores (2002) descreveram uma maior frequência dos benignos no cão comparativamente à frequência observada de malignos. Esta tendência foi também publicada por Bronden e colaboradores (2010), ao descreverem uma frequência de tumores benignos de 45% e 38% de malignos. No entanto, Vascellari e colaboradores (2009) calcularam as prevalências de neoplasias em Itália e obtiveram dados opostos. A prevalência de tumores malignos foi calculada em 143 casos por 100.000 cães e a prevalência de benignos em 140 casos por 100.000 cães. No caso dos gatos foi calculada uma prevalência de 77 casos de tumores por 100.000 gatos, correspondendo a uma prevalência de 63 para tumores malignos. Esta informação revelou uma tendência superior para tumores malignos face a benignos no gato.

## **2.3. Predisposição Rácica**

A predisposição rácica nos cães tem sido alvo de múltiplos estudos. Foram realizados estudos com o objetivo de avaliar a existência de raças com maior risco de desenvolverem doença oncológica bem como a associação de certas raças a um, ou mais, tipos específicos de neoplasias (Dobson & Lascelles, 2011). Alguns destes determinaram, associadas a raças específicas, taxas de mortalidade elevadas atribuídas a neoplasias (Craig, 2001; Fleming et al, 2011). No entanto, a popularidade de uma raça, ou a sua sobre representação numa população, colocam em causa a determinação do verdadeiro risco de morte para uma determinada raça (Egenvall, Bonnett, Hedhammar & Olson, 2005; Withrow et al, 2013). De facto, segundo Egenvall e colaboradores (2005), determinadas raças, apesar de terem taxas de mortalidade atribuídas a neoplasias elevadas, não apresentam um risco acrescido. A mortalidade proporcional entre o *Boxer* e o *Golden Retriever* são similares e, no entanto, o risco de morte por neoplasia deste último foi calculado como cerca de 3,5 vezes menor que a apresentada pelo primeiro. Por outro lado, foram calculados valores de risco elevados em cães de raça *Irish Wolfhound* apesar da mortalidade proporcional da raça ser de apenas

22% (Egenvall et al, 2005). Num outro estudo que calculou rácios de morbilidade, o *Boxer* e o Boieiro de Berna apresentaram um rácio três vezes superior à média e, em contraste, tanto o Pastor Alemão, como o *Danish* e o *Swedish Sheepdog* pareceram desenvolver neoplasias em menor número que a média da população em geral (Bronden et al, 2010).

Relativamente à predisposição rácica em gatos muito pouco é conhecido. No entanto, parece haver predisposição para linfoma em siamês (Dobson & Lascelles, 2011). Vascellari e colaboradores (2009) calcularam uma prevalência superior para neoplasias malignas em gatos de raça, 168 casos por 100.000, em contraste com o valor obtido em gatos de raça indefinida, 85 casos por 100.000.

#### **2.4. Género**

Como referido anteriormente, os valores epidemiológicos são distintos entre fêmeas e machos. Na maioria dos trabalhos publicados a incidência e frequência de tumores é superior nas fêmeas comparativamente à apresentada pelos machos (Merlo et al., 2008; Vascellari et al., 2009; Bronden et al., 2010). No entanto, excluindo os tumores diagnosticados nos respetivos aparelhos reprodutores, não foi encontrada uma maior tendência para neoplasias nas fêmeas, não se devendo assim extrapolar uma incidência mais elevada para as neoplasias no geral (Bronden et al., 2010).

#### **2.5. Idade**

A idade é um fator preponderante na incidência de neoplasias, sendo claro que esta aumenta exponencialmente com a idade, atingindo o seu máximo, na maioria dos estudos, entre os 9 e os 11 anos (Merlo et al., 2008; Bronden et al., 2010). Curiosamente, no caso do linfoma, o pico máximo de incidência, num estudo de Merlo (2008), foi no grupo dos 7 aos 9 anos.

A idade média ao diagnóstico de neoplasias nas fêmeas e machos é, respetivamente, 8,8 e 7,9 anos (Bronden et al., 2010). Neste mesmo estudo, a idade média de diagnóstico para tumores malignos foi superior relativamente à idade média de diagnóstico de tumores benignos, respetivamente 9 e 7,9 anos.

### **IV. ONCOLOGIA COMPARADA**

O uso de animais como modelos tem como principais objetivos a obtenção de respostas que possam posteriormente ser extrapolados para a medicina humana. Estas incluem informação sobre a base molecular das neoplasias e, também, sobre novos fármacos e protocolos de tratamento. A grande maioria das investigações começou com o uso de animais criados em laboratório, mas o uso destas espécies levanta algumas questões sobre a verdadeira aplicabilidade da informação em tumores que ocorram no homem (Vail &

MacEwen, 2000). Como resposta a este problema surgem os animais de companhia, modelos que facultam informações desde a etiologia até ao tratamento de doença de origem espontânea e não induzida (Vail & MacEwen, 2000; Hansen & Khanna, 2004; Dobson & Lascelles, 2011; Withrow et al., 2013).

A similaridade da anatomia e fisiologia entre o cão e o homem são uma ferramenta de investigação biomédica utilizada há mais de setenta anos (Hansen & Khanna, 2004). A comprová-lo está o facto de, graças à descodificação do genoma do cão, ter sido possível determinar uma maior proximidade genética com o homem que, por exemplo, a do rato (Kirkness, et al., 2003; Withrow et al., 2013). A partilha de ambiente dos animais de companhia com o homem e, por conseguinte, a igual exposição aos fatores de risco ambientais, possibilita o estudo oncológico comparativo e permite que estes sejam utilizados como sentinelas ambientais (Bukowski & Wartenberg, 1997; Hansen & Khanna, 2004; Dobson & Lascelles, 2011; Rowell, McCarthy, & Alvarez, 2011; Withrow et al., 2013). Outras das vantagens face aos animais de laboratório são o facto de apresentarem uma população mais diversificada e um sistema imunitário intacto. A sua área corporal possibilita a utilização de melhores técnicas de diagnóstico, cirúrgicas e imagiológicas assim como de tratamento, sendo que o volume de tecido removido nas abordagens cirúrgicas de neoplasias em animais de companhia permite a utilização deste em vários estudos. Também a evolução e progressão da doença são mais rápidas que no caso do homem, assim como os tempos de resposta a tratamento, os efeitos a longo prazo, a presença de metástases ou recidivas, a sobrevida e o prognóstico. Tais factos possibilitam a comparação e obtenção de informação em tempo adequado (Vail & MacEwen, 2000; Dobson & Lascelles, 2011; Withrow et al., 2013).

A elevada incidência de doença oncológica nos animais de companhia, em alguns casos, superior à do homem, conduziu à realização de inúmeros estudos e ensaios clínicos (Vail & MacEwen, 2000; Withrow et al., 2013). Motivados com a possibilidade de prolongar a qualidade de vida dos seus animais, os proprietários procuram os melhores cuidados especializados no tratamento oncológico quer em centros de referência, quer em hospitais de ensino, o que, por sua vez, facilita a obtenção de casos para estudos clínicos (Hansen & Khanna, 2004). A aceitação e cumprimento do tratamento encontram-se entre os 80 e 90%, o que permite o cumprimento da maioria dos ensaios clínicos (Vail & MacEwen, 2000). Um dos mais importantes fatores que implica a realização destes estudos é o facto de não haver ainda, em muitos casos, um *gold standard* para o tratamento da doença neoplásica, tornando as novas abordagens e tratamentos eticamente aceitáveis (Hansen & Khanna, 2004; Withrow et al., 2013).

Para além das semelhanças etiológicas, biológicas e comportamentais entre os animais de companhia e o homem, os tumores têm também parecenças histológicas e respostas similares a tratamento (Paoloni & Khanna, 2008; Withrow et al., 2013). Os tipos histológicos

de neoplasias que apresentam maior valor e interesse comparativo são os linfomas (*Não-Hodgkin*), a leucemia, os osteossarcomas, os melanomas e os carcinomas mamário, prostático e pulmonar (Vail & MacEwen, 2000; Hansen & Khanna, 2004).

No sentido oposto, algumas terapêuticas mais recentes e com historial de sucesso em medicina humana, podem vir a ser adaptadas em medicina veterinária (Dobson & Lascelles, 2011).

## V. TRATAMENTO

“O tratamento de neoplasias é uma área em constante mutação e evolução, envolvendo um conjunto de modalidades de diagnóstico e terapêutica que confirmam o melhor desfecho possível” (Ehrhart & Culp, 2012, p.3, tradução livre). Embora em constante evolução, a cirurgia, a radiação e a quimioterapia continuam a ser os pilares do tratamento oncológico (Dobson, 2011; Smith, 2014). A excisão cirúrgica de tumores permanece a primeira escolha dos clínicos quer para diagnóstico, quer para tratamento, pois a evolução da técnica e a amplitude das margens cirúrgicas obtidas durante a remoção de tumores sólidos levam, frequentemente, à cura total. Por outro lado, para doenças sistêmicas como o linfoma, a quimioterapia continua a ser o tratamento de eleição (Dobson, 2011). Atualmente o tratamento multimodal é a abordagem ideal para qualquer doente e a que proporciona um melhor controlo a longo prazo (Ehrhart & Culp, 2012; Smith, 2014).

O médico veterinário deve ter em consideração que, a grande maioria dos proprietários dos animais de companhia, já teve uma experiência pessoal ou está familiarizado com a doença oncológica e com a sua conotação negativa. Por outro lado, o progresso obtido ao longo dos anos no tratamento de neoplasias tem vindo a produzir um ambiente mais positivo em redor do tema, levando os proprietários a procurar os melhores tratamentos disponíveis para os seus animais de companhia (Vail & MacEwen, 2000; Withrow et al, 2013). Também, ao abordar a doença oncológica, o médico veterinário deve manter uma abordagem positiva, com ênfase na qualidade de vida do doente e detendo ou adquirindo o conhecimento que lhe é exigido (Withrow et al., 2013).

### 1. Quimioterapia.

#### 1.1. Introdução

A quimioterapia é um tratamento definido pela aplicação de fármacos para destruir ou inibir o crescimento de células *non self*, vírus ou bactérias no organismo. Neste sentido, as células tumorais podem ser consideradas como *non self* (Coppoc, 2009). A quimioterapia é uma modalidade bastante comum em medicina veterinária quer como tratamento único, quer como adjuvante. A sua utilização deve ser baseada em certos princípios como o diagnóstico correto, o estadiamento da doença e o estado geral de saúde do doente face a



um plano de tratamento de acordo com o objetivo a atingir (Withrow & Vail, 2007; Dobson & Lascelles, 2011).

## **1.2. Princípios**

Antes do início da terapia é necessário tomar em consideração vários aspetos quer relacionados com o doente, quer com o proprietário (Dobson & Lascelles, 2011). O diagnóstico histopatológico, a determinação do comportamento biológico e a agressividade do tumor, assim como o estadiamento da doença são essenciais. A localização da neoplasia e o possível envolvimento de outros órgãos, bem como a saúde geral do doente oncológico influenciam a sua capacidade de resposta ao tratamento e o risco de toxicidade do mesmo. Doentes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca serão mais suscetíveis quando comparados com doentes sem estas morbilidades (Dobson & Lascelles, 2011). Os proprietários devem possuir o máximo de informação sobre a doença, sobre as opções de tratamento disponíveis, os seus efeitos secundários e toxicidade, os riscos de exposição aos compostos e os encargos temporais e monetários. Também o prognóstico e as expectativas devem ser discutidos entre o oncologista e o proprietário do animal de companhia, baseados em tempos médios: de duração de resposta, de intervalos livres de doença e de sobrevida (Withrow & Vail, 2007; Dobson & Lascelles, 2011).

## **1.3. Indicações**

A principal indicação para quimioterapia é a presença de neoplasias sistémicas, nomeadamente tumores hematopoiéticos como o linfoma, a leucemia e o mieloma múltiplo. Animais com tumores de elevada malignidade, expressa por metastização sistémica, como o caso do osteossarcoma e do hemangiossarcoma, têm também indicação para quimioterapia. No primeiro grupo, a quimioterapia é muitas vezes usada como único tratamento de indução, consolidação e manutenção; já no segundo grupo, é essencialmente um tratamento adjuvante após remissão do tumor sólido (Dobson & Lascelles, 2011). Objetivos diferentes pressupõem terapias diferentes, entre as quais se incluem (Withrow & Vail, 2007; North & Banks, 2009; Coppoc, 2009; Dobson & Lascelles, 2011):

- Terapia adjuvante que consiste na utilização de quimioterápicos posteriormente à remoção cirúrgica ou controlo radioterápico de um tumor primário. O objetivo é o tratamento de doença oculta de forma sistémica ou prevenção do possível desenvolvimento de micrometástases após a cirurgia.
- Terapia neoadjuvante resulta da utilização de quimioterápicos previamente a outras modalidades como a cirurgia, com o intuito de reduzir o tumor e assim obter um melhor resultado cirúrgico.
- Terapia para aumento da sensibilidade à exposição a radiação conferindo um aumento da sensibilidade das células alvo à radioterapia.

- Terapia de indução tem como objetivo a remissão do tumor através da utilização de quimioterápicos.
- Terapia de consolidação é utilizada posteriormente à terapia de indução em doentes que não atingiram a remissão completa, sendo menos intensa que a primeira e tendo como objetivo principal a destruição de células cancerígenas que ainda possam estar presentes.
- Terapia de manutenção consiste numa utilização prolongada de quimioterapia com o intuito de manter a remissão previamente obtida e prevenir a recorrência do tumor.
- Terapia de resgate é utilizada após a falha na resposta a protocolos anteriores ou após a recorrência de tumor e os fármacos utilizados não são usualmente os considerados de primeira linha.
- Terapia paliativa consiste na utilização de quimioterápicos em situações de doença disseminada ou de excisão cirúrgica impossível, através de tratamento sintomático ou de correção de disfunções fisiológicas, tendo em vista a qualidade de vida do doente.

Nem sempre o principal objetivo da quimioterapia é a cura ou erradicação completa das células cancerígenas (Coppoc, 2009). Na impossibilidade de remissão total ou desaparecimento completo do tumor e de qualquer sinal clínico da doença, a quimioterapia deverá ter como objetivo a remissão parcial ou o decréscimo de pelo menos 50% do volume do tumor e ausência de novas lesões ou, perante a ausência de resultados e através de cuidados paliativos, a melhoria do doente (Withrow & Vail, 2007; Dobson & Lascelles, 2011). Assim, o conhecimento dos tempos médios de sobrevida, bem como dos intervalos livres de doença são fundamentais para uma melhor gestão do plano de tratamento, otimização do prognóstico e manejo de expectativas por parte dos proprietários (Morris & Dobson, 2001; North & Banks, 2009).

Independentemente de qual a terapia a instituir, o médico veterinário oncologista deve sempre proporcionar o máximo de longevidade, comprometendo-se sempre a melhorar ou manter a qualidade de vida do animal (Morris & Dobson, 2001; North & Banks, 2009).

#### **1.4. Mecanismos de Ação e Resistência**

O princípio base dos fármacos antineoplásicos é a sua atuação em células que se encontram em divisão celular, interferindo diferentes classes de quimioterápicos em diferentes passos do ciclo celular, desde a replicação do Ácido Desoxirribonucleico (ADN) (fase S do ciclo celular) à subsequente divisão celular ou mitose (fase M do ciclo celular), ou também nas fases de replicação do Ácido Ribonucleico (ARN) e de proteínas (fases G1 e G2 do ciclo celular). Também as células podem interromper o ciclo celular durante a fase de repouso G0, na qual podem não ser tão suscetíveis aos fármacos (Frimberger, 2005;

Withrow et al., 2013). Existem pois variados mecanismos de ação pelos quais os quimioterápicos podem interromper a divisão celular. Os inibidores dos sinais de transdução interferem na entrada da célula no ciclo; os antimetabolitos inibem a síntese de ácidos nucleicos, existindo ainda os inibidores da topoisomerase e os compostos antitubulina. A capacidade de divisão mitótica e a proporção entre as células em divisão e as em repouso são fatores importantes na suscetibilidade dos tumores à quimioterapia. Assim, estes com maior índice mitótico são mais sensíveis e, ao invés, tumores maiores, cujo rácio de crescimento é diminuído, são menos suscetíveis. Também os tumores com maior vascularização são mais sensíveis aos fármacos quimioterápicos (Withrow et al., 2013).

Para além das variações na suscetibilidade, característica de cada tumor, deve ser considerada a existência de resistências aos quimioterápicos que podem ser intrínsecas ou adquiridas (Frimberger, 2005; North & Banks, 2009; Coppoc, 2009; Withrow et al., 2013). As resistências intrínsecas estão presentes nas células previamente à administração de quimioterápicos e tornam a terapêutica ineficaz. As adquiridas desenvolvem-se no decorrer do tratamento e em tumores que, inicialmente, seriam sensíveis. São exemplo as várias respostas adaptativas das células tumorais como a modificação do alvo após exposição, o reconhecimento do dano e reparação do ADN e a evasão da morte celular (Longley & Johnston, 2005). A administração de concentrações subletais, ou a insuficiente duração de exposição aos fármacos, conduzem também a resistência (North & Banks, 2009; Withrow et al., 2013). Nas células malignas, devido a uma maior instabilidade genética, característica das mesmas, a ocorrência de mutações celulares e o rácio de ocorrência espontânea são significativamente superiores, conduzindo à resistência a fármacos quimioterápicos (Goldie & Coldman, 1979). Apesar de, originalmente, as neoplasias iniciarem a multiplicação a partir de uma única célula maligna, quando detetáveis ( $1\text{ cm}^3$  ou  $10^9$  células) incluem uma população heterogénea de células resistentes. Para Withrow e colaboradores (2013) a obtenção de resistências durante os tratamentos é a principal causa de falha na terapêutica.

### **1.5. Quimioterapia Combinada**

Inicialmente, a utilização de fármacos como a vincristina ou a ciclofosfamida no tratamento de linfoma resultou em respostas clínicas eficazes; no entanto, os efeitos eram de curta duração (Coppoc, 2009). Este facto pode ser explicado pela presença de células resistentes aos fármacos, que rapidamente restituíam a população (North & Banks, 2009). O sucesso dos protocolos combinados advém, em grande parte, da capacidade de ultrapassar as resistências presentes e de atrasar a formação de resistências cruzadas. Os objetivos passam por destruir o maior número de células, mantendo níveis aceitáveis de toxicidade, garantindo maior eficácia da terapêutica através do aumento do espetro de ação numa população celular heterogénea (Withrow et al., 2013). Na planificação da terapêutica tumoral clássica devem ser utilizados fármacos que, individualmente, tenham atividade na neoplasia

em questão, através de diferentes mecanismos de ação e nas doses máximas toleradas (Henry & Higginbotham, 2010). A toxicidade não será superior à encontrada nos protocolos de fármacos quando utilizados individualmente, desde que o plano terapêutico não sobreponha fármacos com padrões e mecanismos de toxicidade semelhantes (Coppoc, 2009; Withrow et al., 2013).

#### **1.6. Doses, ciclos e vias de administração**

A administração de fármacos citotóxicos é, habitualmente, realizada em ciclos, o que permite a recuperação do tecido saudável entre os tratamentos (Morris & Dobson, 2001; Withrow et al., 2013). A toxicidade secundária constitui um fator importante na decisão dos intervalos dos ciclos de tratamento. Cada quimioterápico tem um nadir específico que coincide com o valor máximo de mielossupressão (Villalobos & Kaplan, 2007) e, para a maioria dos fármacos, este momento ocorre entre sete a dez dias após a administração, observando-se uma recuperação ao vigésimo primeiro dia. No entanto, o intervalo deve ser o mínimo possível, não permitindo a expansão da população tumoral (Morris & Dobson, 2001).

O cálculo das doses e do intervalo entre tratamentos deve resultar num compromisso entre a eficácia e a toxicidade (Morris & Dobson, 2001). A dose máxima tolerada deve ser administrada sempre que possível (Withrow et al., 2013), uma vez que, uma redução em apenas 20% da dose pode resultar na diminuição da eficácia do tratamento em mais de 50% (Chu & DeVita, 2005). Para a maioria dos quimioterápicos usados em medicina veterinária a dose foi extrapolada em ensaios empíricos, a partir da medicina humana, sendo, no entanto, proporcionalmente inferiores na tentativa de reduzir a toxicidade (Hahn, 2002). Habitualmente o cálculo das doses baseia-se na superfície corporal em m<sup>2</sup> ao invés do peso corporal (Morris & Dobson, 2001). Atualmente, este método de cálculo tem sido questionado devido à disparidade das doses em animais de pesos diferentes. Por exemplo, em gatos e em cães de peso inferior a 15 kg, a dose calculada através da superfície corporal, convertida em mg por kg, é muito superior à calculada em cães com pesos superiores a 15 kg (Hahn, 2002; Withrow et al., 2013). A toxicidade observada decorrente da utilização de fármacos como a doxorrubicina, a cisplatina ou a carboplatina, através da fórmula de cálculo da superfície corporal é superior nestes animais (Price & Frazier, 1988).

A maioria dos quimioterápicos tem uma grande variabilidade farmacocinética entre indivíduos, apresentando diferenças na absorção, na distribuição, no metabolismo e na eliminação. Este fator afeta a previsibilidade da resposta, aumentando o risco quer de toxicidade, quer de dosagens subterapêuticas (Undevia, Gomez-Abuin, & Ratain, 2005). Por seu lado, o índice terapêutico é pequeno, uma vez que as doses tóxica e terapêutica apresentam uma grande proximidade (Undevia et al., 2005; North & Banks, 2009). Por esta razão, o cálculo da dose deve ser específico para o doente em questão, procurando,

simultaneamente, diminuir os riscos de falhar a janela terapêutica e manter níveis de toxicidade aceitáveis (Undevia et al., 2005).

As vias de administração possíveis são a oral, intravenosa (IV), subcutânea (SC), tópica, intracavitária e intravesical, variando a via a utilizar de acordo com as propriedades do fármaco e com as características do doente e da doença em questão. A eficácia do tratamento, bem como a toxicidade resultante podem, frequentemente, depender da escolha da via de administração. Em oncologia veterinária, a maioria dos tratamentos envolve a via oral e a via intravenosa, sendo esta última a mais direta, rápida e com a maior biodisponibilidade do fármaco (Hahn, 2002; Undevia et al., 2005; Henry & Higginbotham, 2010).

A administração oral pode ser utilizada em protocolos únicos, combinados, ou em baixas doses na quimioterapia metronômica. Esta pode ser realizada fora do meio hospitalar, desde que sejam sempre asseguradas as devidas medidas de segurança. Nos fármacos disponíveis para administração oral estão incluídos a ciclofosfamida, o clorambucil e a lomustina (Undevia et al., 2005; Henry & Higginbotham, 2010).

A administração intravenosa de quimioterápicos é extremamente comum e, na maioria dos doentes, as veias periféricas são preferencialmente escolhidas por serem simultaneamente acessíveis e facilmente monitorizáveis. A monitorização é de grande importância, pois quer a extravasão, quer a administração perivascular, principalmente de fármacos como a vincristina e a doxorrubicina, são extremamente irritantes para os tecidos. A colocação do cateter deve ser realizada com algum cuidado, devendo a venopunção ser realizada numa única tentativa e, caso a mesma se traduza na falta de sucesso, outro local deverá ser escolhido. Da mesma forma, a alternância de membros entre sessões, permitindo o maior intervalo de tempo possível de recuperação dos vasos utilizados, deve ser mantida. Os fármacos disponíveis para administração intravenosa incluem a carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, doxorrubicina, mitoxantrona, vimblastina e a vincristina (Hahn, 2002; Henry & Higginbotham, 2010).

Apenas alguns fármacos estão disponíveis para administração subcutânea e intramuscular, estando estas vias de administração reservadas para fármacos não irritantes para os tecidos. A região interescapular é a indicada para a administração subcutânea, e as regiões lombar ou da coxa para a administração intramuscular. A toxicidade de fármacos como a L-asparaginase é reduzida nestas vias de administração, quando comparada com a administração intravenosa. A via de administração subcutânea poderá vir a permitir a utilização de implantes de libertação contínua de quimioterápicos. Para além da L-asparaginase, também a citosina-arabinósido é administrada subcutaneamente (Hahn, 2002; Henry & Higginbotham, 2010).

Teoricamente, a administração intralesional permite atingir concentrações mais altas dos fármacos no local do tumor, possibilitando a obtenção de concentrações que não seriam

toleradas sistemicamente e é, habitualmente, utilizada quando a remoção cirúrgica de tumores sólidos não é possível (Gorman & Jeffrey, 2013). Os tumores alvo não devem ser muito maciços nem volumosos, uma vez que a capacidade de penetração do fármaco pode ser afetada. Em oncologia veterinária, os compostos disponíveis para administração intralesional são a cisplatina e o 5-fluorouracil (Hahn, 2002; Henry & Higginbotham, 2010).

À semelhança da administração intralesional, também a via intracavitária permite a exposição direta das células tumorais a concentrações superiores às obtidas sistemicamente (Gorman & Jeffrey, 2013). Os locais mais comuns para utilização desta via de administração são a cavidade torácica, a cavidade abdominal e a bexiga, constituindo uma abordagem eficaz em tumores que produzam derrames e em carcinomas, sarcomas e mesoteliomas com ou sem a presença de derrame (Charney, et al., 2005). A administração segura nas cavidades corporais é variável com o tipo de compostos, sendo possível a utilização de cisplatina, 5-fluorouracil, carboplatina e mitoxantrona (Henry & Higginbotham, 2010).

## **1.7. Fármacos**

### **1.7.1. Compostos alquilantes**

Atuam através da formação de ligações covalentes cruzadas do grupo alquil ao ADN. Estes compostos podem ser mono ou bifuncionais nas suas ligações, intra ou entre cadeias de ADN e são considerados não específicos no que diz respeito à sua ação no ciclo celular. Na tabela 1 referem-se as características farmacológicas deste grupo.

Tabela 1 – Características farmacológicas dos compostos alquilantes (Adaptado de North & Banks, 2009)

Fármaco	Mecanismo de ação	Indicações	Toxicidade
<b>Mostardas Nitrogenadas</b>			
<b>Ciclofosfamida</b>  Via oral (PO) e Intravenosa (IV)	Ativação no fígado por hidroxilação microsomal; formam-se mostardas de fosforamida (metabolito mais ativo) e acroleína. Excreção primariamente renal.	Linfoma Leucemia Mieloma múltiplo Sarcomas Carcinomas	Mielossupressão - nadir 7 dias (neutropenia e trombocitopenia) Alopécia Cistite hemorrágica estéril Toxicidade Gastrointestinal (GI) Nefrotoxicidade
<b>Clorambucil</b>  Via PO	Metabolização hepática para a mostarda fenilacética. Excreção de metabolitos inativos pela urina e fezes.	Leucemia linfocítica crônica Linfoma Mieloma múltiplo	Mielossupressão (neutropenia e trombocitopenia) Toxicidade GI
<b>Melfalan</b>  Via PO	Efeito alquilante direto.	Mieloma múltiplo (Linfoma; tumores sólidos)	Mielossupressão - nadir tardio 4-6 semanas Alopecia
<b>Ifosfamida</b>  Via IV + MESNA + diurese	Ativação no fígado por hidroxilação microsomal. Forma um metabolito neurotóxico.	Sarcomas (Em investigação para vários tumores)	Mielossupressão Cistite hemorrágica estéril Nefrotoxicidade
<b>Nitrosuréias</b>			
<b>Lomustina</b>  Via PO	Lipossolúvel, atravessa a barreira hematoencefálica. Intensa metabolização hepática	Linfoma (Multicêntrico e epiteliotrópico) Mastocitoma Sarcoma Histiocítico Neoplasias do SNC	Mielossupressão nadir 7-10 dias (neutropenia aguda e trombocitopenia) Hepatotoxicidade Toxicidade pulmonar (GATO)
<b>Outros Alquilantes</b>			
<b>Dacarbazina</b>  Via IV	Ativação hepática e eliminação renal.	Linfoma (Protocolos de resgate) Melanoma	Toxicidade GI Mielossupressão Alopecia

### 1.7.2. Compostos antimetabólicos

Inibem a replicação do ADN por serem análogos dos metabolitos envolvidos no crescimento e na divisão celular. São específicos do ciclo celular. As suas propriedades farmacológicas referem-se na tabela 2.

Tabela 2 – Características farmacológicas dos compostos antimetabólicos (Adaptado de North & Banks, 2009)

<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de Ação</b>	<b>Indicações</b>	<b>Toxicidade</b>
<b>Metotrexato</b>  Vias PO, IV, SC	Análogo do folato, inibe a reação enzimática, impedindo a síntese de timidilato, essencial à síntese e reparação de ADN	Linfoma Sertolinoma Osteossarcoma	Toxicidade GI Mielossupressão nadir 6-9 dias Nefrotoxicidade Alopécia
<b>5-fluorouracil</b>  Vias IV, Intralesional, Tópicas	Metabolizado num nucleótido que é incorporado no ARN e ADN; a sua inibição enzimática interfere na síntese e processamento do ARN e na síntese e integridade do ADN. Excretado sobretudo por via biliar.	Vários sarcomas e carcinomas	Contraindicado em gatos – toxicidade do SNC grave/fatal Sistémico: Mielossupressão Toxicidade GI Neurotoxicidade (cão) Tópico: Irritação/pigmentação
<b>Citarabina</b>  Via IV, SC	Análogo da desoxicitidina, inibe a ADNpolimerase $\alpha$ , integra o ADN inibindo a função e síntese. Atua na fase S do ciclo.	Linfoma (com envolvimento SNC) Leucemias (mielogena)	Mielossupressão Toxicidade GI Alopecia

### 1.7.3. Antibióticos antineoplásicos

Formam complexos estáveis que intercalam com ADN impedindo a síntese de ADN e ARN. Não são específicos no ciclo celular. A tabela 3 resume as suas características.

Tabela 3 – Características farmacológicas dos antibióticos antineoplásicos (Adaptado de North & Banks, 2009)

<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de Ação</b>	<b>Indicações</b>	<b>Toxicidade</b>
<b>Doxorrubicina</b>  Via IV (infusão lenta)	Vários mecanismos de ação: Intercalação de ADN. Formação de radicais livres de oxigénio. Inibe a enzima topoisomerase necessária à replicação de ADN. Stress oxidativo, apoptose. Eliminada por via biliar. Também metabolizada a doxorubicinol por enzimas nos tecidos hepáticos e extrahepáticos.	Largo espectro de ação para tumores: Linfoma Leucemia Mieloma múltiplo Osteossarcoma Hemangiossarcoma Outros sarcomas e carcinomas	Mielossupressão (nadir 7-10) Toxicidade GI (colite hemorrágica) Alopécia e reações hipersensibilidade Vesicante Nefrotoxicidade (Gatos - Cumulativa) Toxicidade Pulmonar (Gatos) Toxicidade Cardíaca (Cães - Cumulativa)
<b>Mitoxantrona</b>  Via IV, Intracavitária	Análogo da doxorubicina. Actua da forma semelhante no ADN (topoisomerase II) e ARN mas não causa lesão oxidativa. Não há formação de radicais livres de oxigénio.	Linfoma Leucemias Carcinoma das células de transição Bexiga e uretra Outros carcinomas	Mielossupressão (nadir 7-10) Toxicidade GI Alopécia
<b>Dactinomicina (Actinomicina D)</b> Via IV	Intercalação com o ADN; inibe a transcrição, e assim a síntese de ARN e proteínas.	Linfoma (alternativa à doxorubicina em doentes cardíacos)	Mielossupressão (nadir 7-10) Toxicidade GI Vesicante



#### 1.7.4. Inibidores mitóticos

Estes compostos são constituídos pelos alcaloides da vinca e taxanos. Os primeiros impedem a polimerização dos microtúbulos e a formação do fuso mitótico, enquanto os últimos impossibilitam a despolimerização do fuso mitótico. Ambos atuam sobre a proteína tubulina e são específicos do ciclo celular, mais propriamente da fase M de divisão celular provocando a paragem da mesma. A Tabela 4 resume as características destes compostos.

Tabela 4 – Características farmacológicas dos inibidores mitóticos (Adaptado de North & Banks, 2009)

Fármaco	Mecanismo de Ação	Indicações	Toxicidade
<b>Alcaloides da Vinca</b>			
<b>Vincristina</b>  Via IV	Excretada no trato biliar numa forma não ativa nas fezes. Não usar em doentes com alterações hepáticas que diminuam o seu metabolismo e perpetuem a sua toxicidade.	Linfoma Leucemias Tumores venéreos transmissíveis Sarcomas Mastocitomas	Vesicante Toxicidade GI Neuropatia Periférica (Íleo Paralítico) Mielossupressão (rara)
<b>Vinblastina</b>  Via IV	Metabolito ativo é a vindesina. Mecanismo semelhante à vincristina.	Mastocitomas Linfoma Leucemias	Mielossupressão (nadir 4-9 dias) Alopécia Toxicidade GI Irritação tecidular em caso de extravasão Neurotoxicidade (rara)
<b>Taxanos</b>			
<b>Paclitaxel</b> Via IV (Pré-medicação: difenidramina, cimetidina e dexametasona)	Despolimerizam os microtúbulos, impedindo as funções celulares normais. Menos potente que o seu homólogo Docetaxel. Eliminado por metabolismo hepático e excreção biliar.	Carcinoma Mamário Sarcomas	Reações de hipersensibilidade Mielossupressão (nadir 3-5 dias) Toxicidade GI (rara)

#### 1.7.5. Compostos platinados

Os compostos platinados atuam como alquilantes, através da formação de ligações covalentes ao ADN interfilamentares e intrafilamentares. A formação de ligações interfilamentares impede a replicação e transcrição do ADN. Não são específicos para o ciclo celular. As suas propriedades estão referenciadas na tabela 5.

Tabela 5 – Características farmacológicas dos compostos platinados (Adaptado de North & Banks, 2009)

Fármaco	Mecanismo de Ação	Indicações	Toxicidade
<b>Cisplatina</b>  <i>Via IV + diurese Intracavitária, Intralesional</i>	Metal pesado metabolizado através de uma reação com água e eliminação através da ligação com proteínas plasmáticas e tecidulares. Eliminação urinária de formas ligadas e livres.	Osteossarcoma Carcinomas (bexiga, espinocelular) Mesotelioma (intracavitário)	Nefrotoxicidade Toxicidade GI Mielossupressão Ototoxicidade/neuropatia Contraindicado gatos (Toxicidade pulmonar)
<b>Carboplatina</b>  <i>Via IV, Intracavitária</i>	Idêntico à Cisplatina Maior eliminação urinária Uso em GATOS	Osteosarcoma Carcinomas	Mielossupressão (nadir 11-14 dias Cão, 14-21 dias Gato) Toxicidade GI

#### 1.7.6. Outros Compostos.

As características de outros fármacos antineoplásicos são resumidas na tabela 6.

Tabela 6 - Características farmacológicas de outros compostos antineoplásicos (Adaptado de North & Banks, 2009)

Fármaco	Mecanismo de Ação	Indicações	Toxicidade
<b>L- Asparaginase</b>  <i>Via SC, IM, IP</i>	Inibe a síntese de proteínas por hidrolisar L-asparagina das células tumorais. Induz apoptose.	Linfoma Leucemias	Reações de hipersensibilidade (Mielossupressão, Pancreatite e CID raras)
<b>Hidroxiureia</b>  <i>Via PO</i>	Inibidor da ribonucleósido redutase impedindo a conversão de ribonucleótidos em deoxiribonucleótidos. Inibição da síntese de ADN	Policitemia Vera, Leucemia granulocítica e basofílica Mastocitomas	Mielossupressão (pior em gatos) Toxicidade GI Onicólise Fibrose pulmonar
<b>Prednisona/ Prednisolona</b>  <i>Via PO</i>	Atua como uma hormona que se liga aos recetores glucocorticoides no núcleo e inibe a síntese de ADN. Induz apoptose.	Linfoma Leucemias Mastocitoma Mieloma múltiplo Tumores cerebrais Insulinoma	Hiperadrenocorticismio iatrogénico Perda de pelo Perda Muscular Ulceração GI
<b>Piroxicam</b>  <i>Via PO + Gastroprotetores</i>	AINE, inibidor de ciclo-oxigenase-2 (COX-2)	Carcinomas (transição da bexiga e das células escamosas)	Os mesmos que outros AINES Toxicidade GI Nefrotoxicidade

## VI. EFEITOS SECUNDÁRIOS

### 1. Introdução

A eficácia de um protocolo quimioterápico tem um grande impacto na preservação da qualidade de vida dos animais e no prolongamento do seu tempo de vida (Vail, 2009). No entanto, a presença de efeitos nefastos durante o tratamento pode diminuir a qualidade de vida dos doentes, atrasar ou afetar o decurso dos protocolos e aumentar os custos com tratamentos, exames e hospitalização. Fundamentalmente, a presença de efeitos adversos e a diminuição da qualidade de vida dos doentes podem desencorajar a continuação do tratamento por parte dos proprietários (Thamm & Vail, 2007). No seu decurso, o tratamento deve ser visto de forma positiva e justificada pelos proprietários, contribuindo para tal a prévia preparação, pelo médico oncologista, para lidar e valorizar os efeitos secundários que possam ocorrer. Uma vez informados e preparados, os donos dos animais sentir-se-ão mais encorajados a iniciar tratamento precoce e a agir preventivamente para uma eventual ocorrência (Thamm & Vail, 2007; Vail, 2009).

Grande parte dos quimioterápicos utilizados em medicina veterinária é bem tolerada pelos animais de companhia (Withrow, et al., 2013). Segundo vários autores, menos de 25% dos animais sujeitos aos protocolos, geralmente desenhados especificamente, estarão suscetíveis a efeitos adversos (Vail, 2009; Withrow, et al., 2013), sendo a percentagem superior em cerca de 10% quando se considera apenas o universo dos animais geriátricos (Villalobos & Kaplan, 2007). A maioria dos efeitos adversos ocorridos revela-se auto limitante, mas aproximadamente 3 a 5% dos doentes requerem hospitalização devido à gravidade da toxicidade (Vail, 2009; Withrow, et al., 2013). Perante a ocorrência de tal adversidade podem ser implementadas várias ações relatadas como eficazes em 90% dos casos. Entre elas encontram-se a redução de doses, a mudança de fármacos e a junção de outros, de forma a minimizar os efeitos ocorridos (Thamm & Vail, 2007; Vail, 2009). A introdução de medidas agressivas de profilaxia mostrou-se bastante eficaz na diminuição dos efeitos secundários da quimioterapia, apresentando melhores resultados que o tratamento e resolução após o aparecimento dos primeiros sintomas (Vail, 2009). Desta forma, qualquer clínica ou centro veterinário oncológico deverá possuir protocolos de tratamento previamente estabelecidos, para abordar os efeitos adversos que ocorram nos doentes, tornando o prognóstico mais favorável (Thamm & Vail, 2007).

A percentagem reduzida de efeitos adversos, quando aliada à prevenção dos mesmos e ao seu tratamento respetivo, resulta numa percentagem de mortalidade dos doentes, diretamente resultante da toxicidade, inferior a 1% (Withrow et al., 2013), colocando mesmo Vail (2009) o seu valor em 0.5%.

## **2. Predisposição de espécie e raça**

No geral, os gatos toleram bem a quimioterapia (Goodfellow, 2013). No entanto, um dos efeitos adversos mais frequente em gatos é a anorexia. O tratamento desta, assim como da náusea, deverá ser abordado de forma rápida e agressiva, uma vez que estes dois sintomas, rapidamente se tornam incompatíveis com a manutenção da qualidade de vida (Goodfellow, 2013). Os gatos parecem mais suscetíveis à toxicidade gastrointestinal que os cães, apresentando não só náusea e anorexia mas também, vômito e perda de peso (Kent, 2013). A neutropenia é, assim como nos cães, um efeito adverso comum (Kent, 2013). A possibilidade subsequente de *sepsis* constitui o risco de vida mais comum nos gatos (Goodfellow, 2013). Por outro lado, a perda ou quebra de vibrissas não tem um impacto significativo na qualidade de vida dos animais, mas constitui uma maior preocupação por parte dos proprietários (Kent, 2013).

Já nos cães, algumas raças, particularmente os *Collies* e seus cruzados, apresentam em maior risco de toxicidade secundária a alguns fármacos. Estas raças têm uma frequência elevada de mutações no alelo ABCB1, o que implica o incorreto funcionamento da glicoproteína P na bomba de efluxo, resultando numa maior suscetibilidade tanto à ivermectina como a quimioterápicos ativamente transportadas pela bomba transmembranária de glicoproteína P, tais como a vincristina, a vimblastina e a doxorubicina (Mealey, Northrup, & Bentjen, 2003). Estes fármacos devem ser excluídos dos protocolos quer em animais da raça, quer em animais suspeitos de ter esta mutação. Não obstante e na eventualidade de ser necessário executar um protocolo que inclua tais compostos, é já possível diagnosticar a presença da mutação e ajustar a terapêutica (Krugman, Bryan, Mealey, & Chen, 2002). Outras raças, como o *Cocker Spaniel*, *West Highland White Terrier*, e o *Old English Sheepdog*, têm sido referidas como mais suscetíveis que as restantes a reações adversas agudas, principalmente aos efeitos gastrointestinais e à mielossupressão (Couto, 2009).

## **3. Tipos de Efeitos Adversos**

Os quimioterápicos têm como alvo, na sua maioria, as células com elevado índice mitótico, atuando assim, preferencialmente, em células neoplásicas (Morris & Dobson, 2001; North & Banks, 2009; Henry & Higginbotham, 2010). No entanto, não sendo a sua ação totalmente específica, as populações de células saudáveis de rápida divisão celular são também suscetíveis à ação dos compostos antineoplásicos (Morris & Dobson, 2001). Nestas estão incluídas as células da medula óssea, da mucosa do trato gastro intestinal e os folículos pilosos (North & Banks, 2009; Henry & Higginbotham, 2010). Os efeitos secundários mais comuns estão diretamente relacionados com as populações celulares mais afetadas e incluem a toxicidade da medula óssea, que se traduz em mielossupressão, e os mais variados efeitos gastrointestinais (Morris & Dobson, 2001). Estão também descritos outros

efeitos, alguns gerais e outros específicos para determinados quimioterápicos, que incluem hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, cardiotoxicidade, toxicidade pulmonar, toxicidade uroepitelial com cistite hemorrágica, efeitos dermatológicos e a síndrome de lise tumoral aguda (Villalobos & Kaplan, 2007; Henry & Higginbotham, 2010; Dobson & Lascelles, 2011). As complicações durante o tratamento e administração de quimioterápicos incluem ainda a ocorrência de extravasamento e consequente necrose perivascular, assim como a ocorrência de reações de hipersensibilidade e anafilaxia (Morris & Dobson, 2001). O perfil de toxicidade pode ainda ser traçado de acordo com o tempo de ocorrência, dividindo-se em aguda imediata, aguda retardada, e crônica ou de efeito cumulativo (Withrow, et al., 2013).

Em 2004, um grupo de veterinários oncologistas *Veterinary Cooperative Group – Common Terminology Criteria for Adverse Events* (VCOG-CTCAE) procurou estabelecer um critério de avaliação e terminologia para os efeitos adversos em cães e gatos. Estes encontram-se detalhadamente descritos, separados por categoria e gravidade, facilitando a avaliação dos mesmos pelos clínicos e a sua classificação em ensaios e estudos clínicos.

No que diz respeito ao hematócrito, distinguem-se assim em diferentes graus de efeitos adversos hematológicos para canídeos (Anexo 1):

- Grau 1/ligeiro (30% - <Limite inferior de referência);
- Grau 2/moderado (25 - <30%);
- Grau 3 /grave (20 - <25%);
- Grau 4/risco de vida (<20%).

Para felídeos classifica-se em:

- Grau 1/ligeiro (25% - <Limite inferior de referência);
- Grau 2/moderado (20 - <25%);
- Grau 3 /grave (15 - <20%);
- Grau 4/risco de vida (<15%).

No que diz respeito à neutropenia, distinguem-se os seguintes graus:

- Grau 1/ligeiro (1500/ $\mu$ l - <Limite inferior de referência);
- Grau 2/moderado (1000/ $\mu$ l – 1499/ $\mu$ l);
- Grau 3 /grave (500/ $\mu$ l – 999/ $\mu$ l);
- Grau 4/risco de vida (<500/ $\mu$ l).

Já a trombocitopenia distingue-se em:

- Grau 1/ligeiro (100000/ $\mu$ l - <Limite inferior de referência);
- Grau 2/moderado (50000/ $\mu$ l – 99000/ $\mu$ l);
- Grau 3 /grave (25000/ $\mu$ l – 49000/ $\mu$ l);
- Grau 4/risco de vida (<25000/ $\mu$ l).

Entre os efeitos gastrointestinais, a anorexia define-se como de grau 1 quando é necessária a mudança de dieta para manutenção do apetite; de grau 2 quando ocorre <3 dias não associada a perda de peso; de grau 3 quando ocorre >3 dias com perda de pelo menos 10% do peso corporal; de grau 4 quando em risco de vida. Na classificação do vômito, este é considerado como de grau 1, quando ocorrem menos de 3 episódios em 24 horas; de grau 2 quando ocorrem 3 a 5 episódios em 24 horas ou menos de 3 episódios por dia durante 2 a 5 dias; de grau 3 quando ocorrem mais de 5 episódios por mim ou vômito em mais de 4 dias; o grau 4 é reservado para os animais que se encontram em risco de vida em resultado da toxicidade. Já a diarreia é avaliada como de grau 1 quando ocorrem mais de 2 episódios por dia acima do normal; de grau 2 quando ocorrem 2 a 6 mais do que o normal, por dia; de grau 3 quando ocorre mais 6 vezes que o normal por dia; o grau 4 inclui os animais em risco de vida devido à toxicidade.

### **3.1. Hematológicos/ Mielossupressão**

Secundariamente à administração de quimioterápicos podem ocorrer efeitos tóxicos na medula óssea que resultam em mielossupressão. Habitualmente o prognóstico é bom e a recuperação rápida sendo que, a maioria dos animais, não apresenta sinais clínicos. Embora as células estaminais e precursores das células hematopoiéticas sejam as células mais sensíveis à quimioterapia na medula óssea, as mais diferenciadas não são afetadas e, por essa razão, vão providenciar células sanguíneas maduras ao organismo nos primeiros 5 a 10 dias após as sessões. Este fator, aliado ao tempo de vida do tipo de célula sanguínea, permite definir o *nadir* ou o ponto mais baixo da contagem de células no sangue, para cada composto (Frimberger, 2005). O conhecimento dos diferentes tempos de vida das diferentes células torna possível prever o tempo de ocorrência dos vários efeitos adversos da depressão medular. Desta forma, enquanto os neutrófilos têm um tempo de semivida em circulação no cão e no gato de horas e, por isso, o seu *nadir* irá ocorrer cerca de 5 a 10 dias após a sessão, já as plaquetas têm aproximadamente 10 dias de tempo de semivida, ocorrendo o seu nadir entre a primeira e a segunda semana após a sessão. Os eritrócitos têm cerca de 120 e 70 dias de tempo de semivida no cão e no gato respetivamente, o que torna a anemia um efeito adverso raro e, normalmente, sem significado clínico (Frimberger, 2005).

A sequela mais perigosa e potencialmente fatal da mielossupressão, principalmente da neutropenia, é a ocorrência de *sepsis*. A monitorização cuidada da contagem de leucócitos torna-se assim crucial para o início da instituição de terapêutica, bem como para a potencial interrupção dos ciclos de quimioterapia (Coppoc, 2009). Assim como as células maduras, as células estaminais hematopoiéticas são na sua maioria não proliferativas e, portanto, relativamente resistentes aos efeitos dos quimioterápicos. Quando existe perda de proliferação dos precursores celulares, as células estaminais iniciam rapidamente a divisão,

de modo a substituírem as células perdidas. Se ocorrer uma segunda administração de quimioterápicos mielossupressores, enquanto este processo decorre, poderá ocorrer uma grave e prolongada mielossupressão, devido à destruição das células estaminais hematopoiéticas (Frimberger, 2005). O correto espaçamento no tempo das sessões de quimioterapia e o balanço da toxicidade secundária, nunca utilizando conjuntamente fármacos fortemente mielossupressores, evita o decorrer deste processo (North & Banks, 2009).

### **3.1.1. Neutropénia**

A neutropénia ligeira é um efeito secundário expectável da quimioterapia, sendo, frequentemente, o fator limitante da dose do fármaco (Dobson & Lascelles, 2011). A neutropénia varia desde clinicamente silenciosa até potencialmente fatal, dependendo a gravidade da dose, do fármaco e do indivíduo (Thamm & Vail, 2007). Habitualmente, em contagens de neutrófilos superiores a 1000 células/ $\mu$ l o risco de infeções é reduzido (Vail, 2009). No entanto, a possibilidade de ocorrência de *sepsis* é agravada com a sobreposição de efeitos gastrointestinais à neutropenia. A translocação microbiana ocorre como resultado do aumento da permeabilidade epitelial, consequente da destruição da mucosa intestinal (Richardson & Dobish, 2007).

Como referido anteriormente, a neutropénia ocorre habitualmente entre 7 a 10 dias após a sessão e, em casos de administração de vimblastina, ocorre entre 4 a 5 dias após a sessão (Vail, 2009). Secundariamente à administração de carboplatina, pode ocorrer até 2 a 3 semanas após a sessão (Kisseberth, et al., 2008).

Diferentes autores classificam a neutropenia e sua gravidade em diferentes graus e classes, aconselhando diferentes abordagens aos doentes. O autor Vail (2009) dividiu a classificação em neutropénia induzida pela quimioterapia e em neutropénia febril. Na primeira categoria, incluem-se os animais com contagens de neutrófilos superiores a 1000 células/ $\mu$ l que não requerem tratamento. Animais com contagens inferiores a 1000 células/ $\mu$ l, assintomáticos, são considerados com neutropénia moderada, recomendando o autor a realização de antibioterapia por via oral, com antibióticos de largo espectro, mas que salvaguardem a microbiota intestinal anaeróbia. A hospitalização não é aconselhada, uma vez que o risco de exposição a bactérias nosocomiais ultrapassa os benefícios que a hospitalização poderia trazer. Na segunda categoria estão incluídos os doentes sintomáticos, normalmente com contagens de neutrófilos inferiores a 500 células/ $\mu$ l (Vail, 2009). É de notar que nem todos os animais em *sepsis* irão apresentar febre, uma vez que animais com neutropénia grave podem não conseguir produzir uma resposta inflamatória (Vail, 2009; Dobson & Lascelles, 2011). É aconselhada hospitalização, fluidoterapia com cristaloides, antibioterapia intravenosa, de largo espectro que inclua anaeróbios. Podem ser instituídas associações de penicilina com aminoglicosídeos, trimetoprim e sulfametoxazol ou cefalosporinas de primeira

geração em conjunto com fluoroquinolonas. Os antipiréticos são desaconselhados, uma vez que dificultam a interpretação da verdadeira resposta ao tratamento (Vail, 2009).

Por seu lado, Dobson e Lascelles (2011) classificam como neutropénia ligeira contagens de neutrófilos inferiores a 2000-2500 células/ $\mu$ L e aconselham a suspensão da sessão. Aconselham também a instituição de antibioterapia profilática em animais assintomáticos com contagens inferiores a 1500 neutrófilos/ $\mu$ L, antibioterapia em animais febris com contagens de neutrófilos de 2000-1000 células/ $\mu$ L e hospitalização em contagens inferiores em animais febris e sintomáticos. O tratamento deverá incluir a correção dos desequilíbrios eletrolíticos e dos défices de hidratação, antibioterapia de acordo com a sensibilidade detetada em cultura e monitorização cuidada da evolução.

A utilização de antibioterapia profilática é reservada para animais assintomáticos com neutropenia (Vail, 2009). Um trabalho realizado por van de Wetering e outros autores (2005), que reuniram os estudos realizados em medicina humana, revelou que aquela administração em doentes oncológicos é clinicamente efetiva. No entanto, a sua utilização é controversa, sendo a possibilidade da ocorrência de resistências teoricamente uma possibilidade. Segundo Britton, Kelleher, Gregor e Sorenmo (2012), a utilização profilática de antibiótico não foi relacionada com o tempo de hospitalização, o que sugere que a sua utilização não aumenta o risco de desenvolvimento de infeções resistentes em animais com neutropenia induzida por quimioterapia.

A redução da dose dos fármacos quimioterápicos deve ser ponderada nas sessões seguintes aos episódios de neutropenia, tendo esta decisão que ser pesada face à importância da intensidade da dose e dos seus efeitos anti tumorais. Alguns autores aconselham a redução da dose em 20% em animais cujo *nadir* atingir valores inferiores a 1000 neutrófilos/ $\mu$ L, outros apenas nos casos em que a contagem no *nadir* é inferior a 500 neutrófilos/ $\mu$ L e aliada à ocorrência de *sepsis* (Thamm & Vail, 2007).

A utilização de fatores de estimulação de colónias de granulócitos é algo controversa. A recomendação da sua administração é dependente dos clínicos e autores, aconselhando alguns a utilização profilática, o uso em doentes com neutropenia febril ou somente em casos de neutropenia grave que persiste mais de 72 horas (Thamm & Vail, 2007; Vail, 2009; Dobson & Lascelles, 2011; Britton et al., 2012). No entanto, a sua utilização em medicina veterinária está limitada pelos custos elevados e pela disponibilidade apenas da recombinante humana, com a consequente possibilidade do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (Vail, 2009; Dobson & Lascelles, 2011). Além disso, o seu uso, em estudos em medicina humana, parece não trazer benefício, quer em termos de diminuição da duração da hospitalização, quer na mortalidade (Vail, 2009; Britton et al., 2012). Está ainda descrita a possibilidade da utilização desde fator poder promover o desenvolvimento de alguns tumores hematopoiéticos, ainda que o risco permaneça baixo (Hershman, et al., 2007).



### **3.1.2. Trombocitopénia**

A trombocitopénia associada à quimioterapia raramente é clinicamente significativa. Vários autores aconselham a suspensão do tratamento em contagens de plaquetas inferiores a 50,000 células/mL (Withrow & Vail, 2007; Dobson & Lascelles, 2011), sendo que, em casos de contagens reduzidas, a realização de cirurgias ou biópsias deve também ser adiada (Morris & Dobson, 2001). Está ainda descrita a possibilidade de efeitos tóxicos cumulativos, em tratamentos prolongados com lomustina, em intervalos de 3 semanas, com contagens de plaquetas sucessivamente mais baixas (Moore, et al., 1999).

### **3.2. Gastrointestinais**

Os efeitos adversos gastrointestinais podem ocorrer em alguns animais e manifestam-se por inapetência, náusea e/ou vômito, podendo, a partir do terceiro dia após a sessão, estar associada diarreia. Os efeitos são, habitualmente, ligeiros e auto limitantes, mas podem ser moderados ou mesmo graves. As principais consequências deste problema são desidratação, deficiências nutricionais, atrasos da terapêutica, reduções de dose, aumento dos custos de tratamento e diminuição do entusiasmo dos clientes (Vail, 2009). A suscetibilidade e o conforto dos proprietários, em relação aos efeitos adversos gastrointestinais, são extremamente importantes para definir a dose tolerada. Alguns donos consideram que, a ocorrência de um episódio ligeiro e auto limitante, não é tolerável, enquanto outros podem estar dispostos a gerir e prosseguir com o tratamento em episódios mais graves em prol da eficácia terapêutica (Vail, 2009).

#### **3.2.1. Náusea e Vômito**

Os fármacos antineoplásicos provocam emese através de efeitos em vários locais, tendo o sistema nervoso central um papel importante na sua fisiologia, uma vez que é o local de receção e processamento dos variados estímulos do vômito (Hesketh, 2008). O centro emético, localizado na medula recebe informações de vários locais, incluindo da zona dos quimiorrecetores de disparo (*CRTZ*), do córtex cerebral, dos recetores periféricos intestinais e do sistema vestibular (Vail, 2009; Dobson & Lascelles, 2011). O mecanismo melhor compreendido de toxicidade é a lesão direta do epitélio da porção superior do intestino delgado (Hesketh, 2008).

A ocorrência de vômito e náusea induzida pela quimioterapia divide-se, essencialmente, em aguda e retardada. Pode, assim, ocorrer nas primeiras 24 horas após administração do fármaco, como no caso de utilização de cisplatina, por estimulação direta do *CRTZ*. Mais frequentemente, a sintomatologia ocorre entre 2 a 5 dias após a sessão e é, habitualmente, resultado de irritação e inflamação da mucosa gástrica e intestinal (Vail, 2009).

Como referido anteriormente, a prevenção farmacológica dos efeitos gastrointestinais é extremamente eficaz na maioria dos casos, sendo a prescrição profilática de antieméticos e

antidiarreicos, uma boa abordagem após a ocorrência de efeitos indesejados na administração anterior (Vail, 2009). A utilização de um único fármaco como tratamento não está descrita, em parte, devido à variedade e complexidade dos mecanismos e processos envolvidos. O antiemético com maior espectro de utilização parece ser o maropitant, antagonista dos recetores NK-1 (Vail, 2009). A sua utilização é aprovada em canídeos, no entanto, parece ser extremamente eficaz, bem tolerada e segura em felídeos, sendo o seu uso considerado extra indicações (*off label*) (Hickman, et al., 2008). A sua ação revela-se superior preventivamente e também como tratamento da sintomatologia aguda induzida por cisplatina (de la Puente-Redondo, Tilt, Rowan, & Clemence, 2007). O seu uso é aconselhado em todos os protocolos com uma probabilidade moderada a alta de ocorrência de efeitos gastrointestinais e em sessões de animais com efeitos reportados em tratamentos prévios. A profilaxia é, na maioria dos casos, eficaz, devendo ser prescrita no dia de tratamento, na dose de 2 mg/kg PO e durante 5 dias. No caso de ocorrer toxicidade ativa o tratamento deve ser realizado por via parentérica na dose de 1 mg/kg SC, até 5 dias. A correção dos desequilíbrios eletrolíticos e da desidratação deve também fazer parte do tratamento. A ocorrência de esofagite devido ao refluxo esofágico pode também ser minimizada com a adição de antiácidos ao tratamento (Famotidina 0.5-1 mg/kg IV ou SC). Outros fármacos, com propriedades antieméticas, como o ondansetron, dolasetron ou metoclopramida podem ser incluídos (Vail, 2009). Em casos refratários ao tratamento, é fundamental a investigação de outras causas concomitantes de vômito ou náusea (Thamm & Vail, 2007). Quando a abordagem não é suficiente para resolver, total ou parcialmente, o problema, pode ser ponderada uma redução em 20% da dose do composto quimioterápico (Thamm & Vail, 2007; Vail, 2009), tendo sempre em consideração a importância da intensidade da dose na resposta anti tumoral (Vail, 2009). Em certas situações, alguns animais não toleram o fármaco ou a classe dos fármacos, sendo a substituição do mesmo indicada nos protocolos (Thamm & Vail, 2007).

### **3.2.2. Diarreia**

Os mecanismos envolvidos na diarreia induzida pela quimioterapia, não são totalmente conhecidos. No entanto, segundo Richardson e Dobish (2007), parecem tratar-se de efeitos da toxicidade nas células das criptas do epitélio intestinal, que se encontram em rápida divisão celular e de alterações no equilíbrio enzimático. A destruição e o aumento de enzimas destabilizam as capacidades de excreção e de absorção e o gradiente osmótico do intestino (Richardson & Dobish, 2007). Como referido anteriormente, a ocorrência concomitante de diarreia e neutropenia leva a um aumento de suscetibilidade à translocação bacteriana, com risco de *sepsis* (Vail, 2009).

A enterocolite induzida pela quimioterapia é, muitas vezes, auto limitante, podendo contudo ser necessário tratamento sintomático. Doentes com sintomatologia ligeira a moderada não

necessitam de hospitalização, sendo o tratamento aconselhado o manejo dietético e medicação oral, que pode incluir metronidazol, tilosina e/ ou loperamida. A utilização de sulfasalazina encontra-se também descrita, apesar de a sua eficácia não estar comprovada. Em casos graves, refratários ou com outros sinais clínicos como hematoquêzia, desidratação, depressão ou letargia, os animais devem ser hospitalizados, incluindo a fluidoterapia e a correção dos desequilíbrios eletrolíticos, para além da medicação previamente descrita (Vail, 2009). Em medicina humana, a utilização de probióticos não é aconselhada uma vez que quer a eficácia, quer a segurança da sua administração, em doentes com o sistema imunitário potencialmente deprimido, não estão comprovadas (Richardson & Dobish, 2007). A redução da dose, a substituição do fármaco ou mesmo a interrupção do tratamento quimioterápico, devem ser consideradas nas seguintes sessões (Vail, 2009).

### **3.2.3. Anorexia**

A diminuição ou perda de apetite está presente na maioria das doenças que afetam os animais de companhia (Delaney, 2006). No caso particular dos doentes oncológicos, pode mesmo ser um dos primeiros sintomas de doença ou ser causada pelos tratamentos instituídos (Withrow, et al., 2013). A estimulação do apetite ou a alimentação enteral por sonda fazem parte do tratamento de animais em quimioterapia, uma vez que, principalmente no gato, a anorexia é um dos efeitos secundários encontrados com maior frequência (Argyle, Brearley, Turek, & Roberts, 2008). Procedimentos como o aumento da palatabilidade da comida, o enriquecimento ambiental ou a utilização de fármacos estimulantes de apetite podem ser utilizados durante o tratamento, com vista a tratar a anorexia (Withrow et al., 2013). A estimulação farmacológica do apetite é defendida por Argyle e colaboradores (2008), que aconselham a utilização de cipro-heptadina e mirtazapina nos felídeos e esta última nos canídeos. Estes autores destacam a sua eficácia, tanto na estimulação do apetite, como no controlo do vômito. Por outro lado, alguns autores consideram não haver provas científicas de eficácia ou segurança de utilização destes fármacos, preferindo assim o uso dos restantes métodos descritos (Delaney, 2006; Withrow et al., 2013).

### **3.3. Cardíacos**

A cardiotoxicidade secundária à quimioterapia está, normalmente, associada ao uso de fármacos do grupo das antraciclinas, sendo a doxorrubicina a mais utilizada nos cães (Ogilvie, 2001).

O mecanismo de ação pelo qual a toxicidade ocorre não é claro. Contudo, a acumulação de radicais livres de oxigénio, frequente em estruturas químicas como a da doxorrubicina, aliada a uma presença diminuída de antioxidantes endógenos, leva a uma situação de

*stress* oxidativo, com perda de miofibrilas e vacuolização degenerativa de miócitos (Christiansen & Autschbach, 2006; Takemura & Fujiwara, 2007).

Os efeitos tóxicos podem ser encontrados após qualquer administração de forma aguda, ou devido ao efeito cumulativo da dose, progredindo o dano cardíaco com as administrações sucessivas de doxorubicina (Ogilvie, 2001; Dobson & Lascelles, 2011). Porém, a gravidade da cardiotoxicidade observada é variável entre doentes expostos às mesmas doses (Billingham, Mason, Bristow, & Daniels, 1978; Gillings, Johnson, Fulmer, & Hauck, 2009). Vários autores atribuem valores entre 2 a 4% à incidência da cardiomiopatia induzida pela doxorubicina, com uma dose cumulativa média de 150 a 155 mg/m<sup>2</sup>, reportando a insuficiência cardíaca congestiva a partir de 60 mg/m<sup>2</sup> e estando ainda descritas alterações cardíacas em até 19% dos animais (Mauldin, et al., 1992; Gillings et al., 2009; Ratterree, Gieger, Pariaut, Saelinger, & Strickland, 2012). No estudo de Ratterree e colaboradores (2012), a dose cumulativa média a partir da qual foram observados os primeiros sinais de toxicidade, com a ocorrência de arritmias, foi de 90 mg/m<sup>2</sup> num intervalo de 30 a 150 mg/m<sup>2</sup>. Segundo Gillings e colaboradores (2009), pode ainda ser observado um subgrupo de cães com particular sensibilidade a cardiotoxicidade por tetraciclinas e nestes a dose máxima tolerada acumulada situa-se em valores, significativamente, mais baixos. Os autores Banco, Grieco, Servida e Giudice (2011) reportaram um caso fatal de cardiomiopatia associada à doxorubicina, com morte súbita durante a execução de um protocolo.

Os felídeos parecem ter um risco mínimo de cardiomiopatia e, quando administradas experimentalmente doses cumulativas de doxorubicina entre 130-320 mg/m<sup>2</sup>, não foram observadas evidências clínicas de insuficiência cardíaca embora, histologicamente, todos os animais apresentassem lesões (O'Keefe, Sisson, Gelberg, Schaeffer, & Krawiec, 1993; Ogilvie, 2001; Dobson & Lascelles, 2011).

Sendo a cardiotoxicidade o principal fator limitante da dose de doxorubicina nos cães, torna-se essencial a utilização de meios de diagnóstico e monitorização de sinais precoces de toxicidade. O eletrocardiograma e a ecocardiografia constituem exames de diagnóstico não invasivo, habitualmente disponíveis, mas que apresentam limitações na deteção de sinais precoces de cardiotoxicidade e na interpretação dos seus resultados. Por seu lado, a deteção de alterações de função sistólica à ecocardiografia pode ser de difícil obtenção e pouco sensível (Mason, Bristow, Billingham, & Daniels, 1978). A utilização de marcadores de lesão cardíaca é um importante método de deteção de cardiotoxicidade. Selting e colaboradores (2004) detetaram valores aumentados de troponina prévios ao aparecimento de sinais clínicos. Não conseguiram, contudo, relacionar a concentração de troponina I com a previsão de doença cardíaca. A verdadeira extensão das lesões histológicas, muitas vezes existentes sem a presença de sinais clínicos, bem como a deteção de toxicidade associada à doxorubicina, podem apenas ser passíveis de ser obtidas através da realização de biópsias do miocárdio (Takemura & Fujiwara, 2007). As alterações no miocárdio podem

ocorrer antes mesmo de alterações de função, havendo risco de não serem detetadas pelos meios de diagnósticos imagiológicos e/ou analíticos, antes da ocorrência de insuficiência cardíaca (Mason et al. 1978). A natureza extremamente invasiva deste procedimento condiciona o seu uso, apesar da sua alta sensibilidade (Takemura & Fujiwara, 2007; Banco et al. 2011). As alterações de função, detetáveis no eletrocardiograma, incluem complexos ventriculares prematuros monomórficos, arritmias supraventriculares e alterações de amplitude da onda R (Mauldin, Fox, Patnaik, Bond, Mooney, & Matus, 1992). Os autores Fowler, Jesty, Gompf e Johns (2013) monitorizaram, durante a administração de doxorubicina a um cão, a progressão de um bloqueio do ramo esquerdo desde a sua origem até a um bloqueio atrioventricular.

Algumas das estratégias utilizadas para reduzir os danos cardíacos causados pela administração de doxorubicina incluem a sua substituição em protocolos de doentes em risco ou com início de sintomatologia, a cuidada monitorização antes e durante o tratamento e a administração de cardioprotetores (Gillings et al., 2009). A existência de alterações cardíacas predispõe para o desenvolvimento de cardiomiopatias ou doença cardíaca congestiva, podendo a realização de exames antes da primeira administração com doxorubicina resultar na exclusão da sua utilização em 10% dos protocolos (Ratterree et al., 2012). Em medicina humana, alterações do planeamento das sessões e na taxa de administração pareceram aumentar a dose tolerada de antraciclinas, sem compromisso da eficácia da terapêutica (Shapira, Gotfried, Lisher, & Ravid, 1990; Gillings et al., 2009). Estes últimos verificaram que um aumento na duração de infusão para uma hora reduziu, significativamente, a incidência das alterações de condução elétrica cardíacas em cães a realizar quimioterapia com doxorubicina.

A utilização de dexrazoxano está aprovada na prevenção de cardiotoxicidade por doxorubicina em medicina humana. Fitzpatrick, Dervisis e Kitchell (2010) aconselham o seu uso simultâneo à doxorubicina em cães e, apesar da necessidade de estudos adicionais, consideram a sua utilização segura e com elevado potencial. Acredita-se que o seu efeito cardioprotetor reside no facto de o mecanismo de ação do dexrazoxano ser a quelação de ferro, cuja ligação à doxorubicina catalisa a produção de radicais livres de oxigénio, fundamentais ao processo de cardiotoxicidade (Fitzpatrick et al., 2010). Outros fármacos, como a silimarina, estão descritos como protetores cardíacos com ação antioxidante, com potencial de utilização aliada à doxorubicina (Rašković et al., 2011).

### **3.4. Urinários/Cistite hemorrágica estéril**

O risco de ocorrência de cistite hemorrágica estéril está associado à utilização de ciclofosfamida e ifosfamida, principalmente no cão (Crow, Theilen, Madewell, Weller, & Henness, 1977). A menor frequência encontrada no gato pode ser devida a uma provável resistência da espécie a este efeito adverso (Leo et al., 2014). Em cães, o risco de cistite

está presente após uma única administração de ciclofosfamida, na dose máxima tolerada (Peterson, Couto, Hammer, & Ayl, 1992), após o seu uso crônico (Dobson & Lascelles, 2011) e também no decorrer de um tratamento metronômico prolongado (Lana, et al., 2007). O mecanismo de ação da toxicidade da ciclofosfamida está relacionado com o seu metabolito, a acroleína, que quando em contacto com a parede da bexiga, provoca edema da submucosa, hemorragia, necrose e fibrose do epitélio vesical (Cox, 1979; Peterson et al., 1992). A toxicidade uroepitelial atribuída à administração de ciclofosfamida aparenta ser resultante de uma exposição prolongada da bexiga à acroleína (Peterson et al., 1992). Os sinais clínicos presentes, que incluem para além da hematúria, dor, polaquiúria e estrangúria são habitualmente refratários ao tratamento e podem decorrer durante várias semanas. (Dobson & Lascelles, 2011; Best & Fry, 2013). A incidência de cistite hemorrágica associada à administração de ciclofosfamida, na dose máxima tolerada, foi estimada entre 9% e 15% (Garrett, Thamm, Chun, Dudley, & Vail, 2002; Charney, Bergman, & Hohenhaus, 2003; Best & Fry, 2013; Laberke, Zenker, & Hirschberger, 2014).

A ação crônica da acroleína foi também associada à possibilidade de ocorrência de carcinoma do epitélio de transição da bexiga (Mutsaers, Widmer, & Knapp, 2003).

Os métodos propostos para a redução da incidência e gravidade da toxicidade vesical visam, entre outras ações, neutralizar o efeito da acroleína e incluem a utilização de glucocorticoides e de diuréticos, assim como a administração via oral em vez da intravenosa (Crow et al., 1977; Peterson et al., 1992; Charney et al., 2003). Charney e colaboradores (2003) referem que o uso concomitante de furosemida reduziu, significativamente, a percentagem de ocorrência de cistite hemorrágica em cerca de 8%. Recentemente, Laberck e colaboradores (2014) reforçaram os benefícios da utilização de furosemida, assim como os benefícios da utilização de 2-mercaptoetanossulfonato de sódio (MESNA), uma vez que, nos animais que realizaram o tratamento profilático com qualquer um dos fármacos descritos, a ocorrência de toxicidade foi significativamente mais reduzida. Best e Fry (2013) dividiram a dose máxima tolerada, por via oral, por um período de 3 dias, ao invés de uma única administração. Neste estudo, nenhum dos 57 cães desenvolveu cistite hemorrágica, mesmo sem a adição profilática de qualquer outro fármaco. Outros preceitos, como o incentivo a um maior consumo de água no dia do tratamento e da micção frequente, podem ser úteis na diminuição da concentração e do tempo de contacto dos metabolitos da ciclofosfamida com a bexiga (Laberck, et al., 2014).

Após a ocorrência de um episódio de cistite hemorrágica é aconselhada a interrupção do tratamento e a remoção da ciclofosfamida ou ifosfamida dos ciclos seguintes (Crow et al., 1977; Peterson et al., 1992; Withrow et al., 2013). No entanto, Charney e colaboradores (2003) administraram ciclofosfamida, associada à furosemida, em 9 animais com episódios anteriores de cistite hemorrágica, sem ocorrência de qualquer reincidência.

Como sequela da cistite hemorrágica estéril podem ocorrer infecções do trato urinário, advindo daí a importância da realização de urocultura para despiste desta situação (Crow et al., 1977; Dobson & Lascelles, 2011). É recomendada a administração concomitante de anti-inflamatórios e antiespasmódicos aos primeiros sinais clínicos de cistite (Withrow et al., 2013).

### 3.5. Renais

Os rins estão fortemente envolvidos na eliminação de vários fármacos e seus metabolitos (Dobson & Lascelles, 2011) quer através de filtração renal, quer no caso dos compostos platinados, através de excreção renal (Jacobs, Kalman, Tretton, & Weiner, 1980; Bailey et al., 2004). Os rins são potencialmente suscetíveis aos efeitos tóxicos dos quimioterápicos, mais frequentemente dos compostos platinados, como a cisplatina e, no caso do gato, da doxorubicina (Dobson & Lascelles, 2011). No caso da doxorubicina, a possibilidade de ocorrência de alterações renais irreversíveis leva, frequentemente, a uma abordagem mais conservadora, na utilização deste quimioterápico na espécie felina (Reiman, Mauldin, & Mauldin, 2008).

A nefrotoxicidade induzida pela cisplatina e outros compostos platinados ocorre em várias espécies como murganhos, ratos, cães e no homem (Barabas, Milner, Lurie, & Adin, 2008). A sua excreção, sendo maioritariamente renal, provoca acumulação de substâncias excretadas ativas nas células renais e no lúmen dos túbulos (Bailey et al., 2004), sendo mais afetado o local de maior excreção ativa, a *pars recta* do túbulo proximal, onde podem ocorrer alterações histológicas de apoptose e necrose (Jacobs et al., 1980; Schumer et al., 1992). Estas alterações iniciam-se, habitualmente, 3 dias após a administração de cisplatina, podendo ser observada uma grande extensão de necrose das células tubulares a partir do quinto dia (Arany & Safirstein, 2003). O processo é complexo e estão envolvidas alterações do turnover do ADN das células do túbulo proximal (Safirstein, Winston, Moel Dikman & Guttenplan, 1987), da função e depleção intracelular de glutathione (Levi, Jacobs, Kalman, McTigue & Weiner, 1980), da mitocôndria e presença de oxigénio reativo envolvido na apoptose (Kroemer & Reed, 2000). A apoptose induzida pelos fármacos platinados provoca também a perda de integridade da monocamada basolateral (Ludwig, Riethmüller, Gekle, Schwerdt & Oberleithener, 2004).

Num grupo de 6 gatos saudáveis e jovens, O'Keefe e colaboradores (1993) demonstraram que, a administração de doxorubicina, numa dose de 30 mg/m<sup>2</sup> cada 21 dias, induziu alterações histológicas renais em todos e doença clínica renal em dois gatos. A toxicidade observada foi classificada como ligeira, com a possibilidade, segundo os autores, de a mesma se revelar moderada a grave em animais mais velhos, que possam ter doença renal clínica ou subclínica, ou em animais com neoplasias. Por essa razão, atualmente, a dose de doxorubicina utilizada em gatos é de para 1 mg/kg ao invés do intervalo de 30 a 40 mg/m<sup>2</sup>

administrado anteriormente (Withrow et al., 2013). Um estudo publicado por Reiman, Mauldin e Mauldin (2008) comparou os efeitos secundários relatados previamente nos dois tipos de dosagem. No que respeita à nefrotoxicidade, foi descrita uma percentagem similar de azotémia ligeira, tanto no grupo cuja dose administrada foi de 1 mg/kg, como no grupo cuja dose foi de 25 mg/m<sup>2</sup>.

Um estudo realizado em 24 gatos tratados com ciclofosfamida, em doses metronómicas, observou uma percentagem de 4% de nefrotoxicidade, nas primeiras 4 semanas, e de 12%, após 2 meses do tratamento (Leo et al., 2014).

Previamente à administração do conjunto de fármacos com possíveis efeitos nefrotóxicos, devem ser realizados exames como urianálise e quantificação da creatinina e ureia plasmáticas (Dobson & Lascelles, 2011). Para obter efeitos nefroprotectores, a administração de cisplatina deve ser acompanhada de fluidoterapia agressiva com NaCl a 0,9%, numa taxa de 18-25 ml/kg/h, durante 4-6 horas (Ogilvie, et al., 1993). Alguns estudos realizados em medicina veterinária, com o objetivo de avaliar a capacidade nefroprotetora atribuída aos diuréticos face à toxicidade da cisplatina, revelaram-se contraditórios (Barabas et al, 2008).

### **3.6. Hepáticos**

A hepatotoxicidade em quimioterapia veterinária está intimamente ligada aos efeitos cumulativos da lomustina (Withrow et al., 2013). Num estudo retrospectivo com 179 animais em tratamento com lomustina, 6,1% desenvolveram hepatotoxicidade, sendo esta caracterizada pelos autores como potencialmente crónica e irreversível, de aparecimento tardio e devida a um efeito cumulativo relacionado com a dose (Kristal et al, 2004). Apesar de o aparecimento de lesão hepática grave, com presença de sinais clínicos, estar descrita entre 3 a 6% dos animais, vários estudos relataram um aumento de atividade das enzimas hepáticas, em particular da alanina aminotransaminase (ALT), em até 85% dos doentes (Williams, et al., 2006; Skorupski, et al., 2011). Este aumento das enzimas foi relatado por Skorupski e colaboradores (2011) como sendo de grau 3 ou 4, segundo o VCOG-CTCAE, em 60% dos animais. O mecanismo de hepatotoxicidade induzida pela lomustina não é completamente conhecida (Withrow et al., 2013), parecendo relacionar-se com a percentagem de fármaco que, ao invés de ser excretada na urina, é excretada pela via biliar e faz circulação enterohepática, com uma rápida e elevada metabolização (Hill, Kirk, & Struck, 1975). A concentração de metabolitos tóxicos presentes na biliar poderá, então, ser responsável pelos efeitos hepáticos, uma vez que ao causar a desregulação da função de excreção dos hepatócitos implícita na excreção biliar, induz colestase e danos celulares secundários (Laquerriere, et al., 1991). Também a depleção de glutathione e a peroxidação de lípidos parecem estar envolvidas na toxicidade da lomustina (Khan, Ramwani, & O'Brien, 1992).



As lesões histológicas compatíveis com hepatopatia induzida por lomustina são, usualmente, ligeiras a moderadas com sinais de cronicidade, de necrose hepatocelular, inflamação e fibrose. Os sinais clínicos podem ainda incluir ascite e hidrotórax (Kristal, et al., 2004). Os resultados obtidos por estes autores corroboraram outras investigações quanto à possibilidade de ocorrência de morte por doença hepática progressiva.

Skorupski e colaboradores (2011) testaram as propriedades hepatoprotetoras de dois fármacos a S-Adenosilmetionina e a silimarina, na prevenção e proteção dos efeitos tóxicos na lomustina. Os autores concluíram que os fármacos em questão, para além de diminuírem a percentagem de animais com aumentos de atividade enzimática de 84% para 68%, também diminuem acentuadamente a gravidade desse aumento, sendo que os animais com aumentos de grau 4 passaram de 28% para 4%. Vários autores aconselham também a interrupção do tratamento com lomustina aos primeiros sinais clínicos de hepatotoxicidade ou, sempre que ocorram aumentos de grau 4 da enzima ALT (Skorupski, 2011; Withrow et al, 2013).

### **3.7. Neurológicos**

No Homem, a neurotoxicidade em doentes oncológicos é relativamente comum, expressando-se por neuropatia periférica sensorial ou motoro-sensorial (Quasthoff & Hartung, 2002). Nos cães, a neurotoxicidade induzida pela quimioterapia é rara e encontra-se associada ao uso de vincristina, de cisplatina e de 5-fluorouracil (Dobson & Lascelles, 2011). O grau de toxicidade depende do tipo de fármaco, da duração da administração, da dose cumulativa atingida, da preexistência de doenças neurológicas ou de outras doenças com sintomatologia neurológica (Cuddon, 2002; Quasthoff & Hartung, 2002).

A vincristina impossibilita o correto funcionamento da membrana axonal, dos nervos periféricos, e o transporte axonal (Cuddon, 2002). Em 2014, Martins e colaboradores descreveram pela primeira vez neuropatia sensorial-motora secundária a vincristina num cão, com a presença de sinais de ataxia, hiperestesia e colapso. O envolvimento das fibras motoras pode provocar sinais de fraqueza e, por sua vez, as alterações das fibras sensoriais podem originar alodinia, parestesia e hipoestesia (Jaggi, Jain, & Singh, 2011). Como referido anteriormente, os animais com a mutação ABCB1, devido à anomalia na bomba de glicoproteína-P, apresentam concentrações de vincristina superiores no sistema nervoso central (SNC). As raças como os *Collies* podem, após tratamentos com vincristina, desenvolver neuropatia central (Krugman et al., 2002). Na ausência de um tratamento específico, está aconselhada a suspensão da vincristina o que, por si só, pode fazer regredir totalmente a sintomatologia neurológica, que chega, no entanto, a persistir durante vários meses (Cuddon, 2002). Martins e colaboradores (2014) utilizaram com sucesso a

gabapentina para controlo de dor neuropática, associada a neuropatia induzida por vincristina.

O 5-fluorouracilo é de uso contraindicado nos gatos devido aos seus graves efeitos no SNC, que podem resultar em morte. Em cães o seu uso deve ser ponderado, uma vez que, pode originar uma neurotoxicidade moderada (Okeda, Shibutani, Matsuo, & Kuroiwa, 1988; Withrow et al., 2013).

A ototoxicidade consequente ao uso de cisplatina é frequente no Homem, mas difícil de determinar a incidência nos cães quer pela dificuldade de interpretar diferenças auditivas ligeiras, quer porque os animais compensam estas alterações através do uso de outros sentidos (Oishi, Talaska, & Schacht, 2012).

### **3.8. Pulmonares**

Em 1987, num grupo de gatos, aos quais havia sido administrada cisplatina, registou-se uma toxicidade pulmonar primária induzida (Knapp, Richardson, DeNicola, Long, & Blevins, 1987). Esta toxicidade parece ser específica da espécie felina, uma vez que a cisplatina é, por vezes, usada para o tratamento de tumores como o osteossarcoma no cão, sem compromisso pulmonar relatado (Barabas et al., 2008). Os efeitos tóxicos pulmonares descritos no gato foram detetados a partir de uma dose de 40 mg/m<sup>2</sup>, não tendo sido observados sinais clínicos, ou radiológicos de doença pulmonar, nem encontradas alterações histológicas *post mortem* num gato submetido à dose de 20 mg/m<sup>2</sup> (Knapp et al., 1987). A eficácia da cisplatina nesta dose é, no entanto, desconhecida (Barabas et al., 2008). No estudo, todos os gatos submetidos a doses de 60 mg/m<sup>2</sup>, morreram entre 48 a 96 horas após administração, com sinais de dispneia grave. As alterações histopatológicas observadas incluíram doença microvascular grave dos capilares alveolares, o que permite a passagem de líquido para o espaço pleural e pulmonar e, como consequência, hidrotórax, edema pulmonar e mediastínico, com subsequente compromisso respiratório e morte (Knapp et al., 1987). Vários autores consideram contraindicado o uso de cisplatina em felídeos (Barabas et al., 2008; Dobson & Lascelles, 2011; Withrow et al, 2013).

Num estudo de 1993, O'Keefe e colaboradores, procuraram descrever os efeitos da doxorubicina em gatos, tendo detetado, histologicamente, a presença de edema pulmonar em todos os 6 gatos incluídos. Apesar deste efeito secundário não estar descrito no uso de doxorubicina nas restantes espécies, os autores não descartaram a possibilidade desta ter um efeito tóxico na vasculatura pulmonar do gato, considerando a hipótese de poderem ocorrer alterações pulmonares específicas para a espécie como resposta a certos fármacos.

### **3.9. Dermatológicos**

Os efeitos dermatológicos dos quimioterápicos são, usualmente, uma das principais preocupações dos donos (Withrow & Vail, 2007; Kent, 2013) e, podem incluir alopecia,

atraso no crescimento do pelo em áreas submetidas a tricotomia e, como referido anteriormente, perda ou quebra de vibrissas em felídeos (Withrow & Vail, 2007; Dobson & Lascelles, 2011; Kent, 2013). No entanto, a alopecia encontrada não é universal, estando restrita a raças com pelo de ciclo de crescimento contínuo, entre as quais se destacam os *Caniches*, *Terriers*, *Old English Sheepdogs*, *Bichon Frisé* e os *Shih Tzu* (North & Banks, 2009). Depois de terminados os protocolos o pelo torna a crescer, podendo porém regressar com a textura ou cor alteradas (Withrow & Vail, 2007; Dobson & Lascelles, 2011). Algumas alterações dermatológicas estão presentes em reações alérgicas e em casos de extravasamento de fármacos para o espaço perivascular, as quais serão posteriormente abordadas.

### **3.10. Síndrome de lise tumoral aguda**

A síndrome de lise tumoral aguda (SLTA) é uma emergência em oncologia, que resulta da lise espontânea de células tumorais, induzida por radioterapia ou por quimioterapia. Esta raramente é descrita em cães e ainda menos em gatos (Calia, Hohenhaus, Fox, & Meleo, 1996; Vickery & Thamm, 2007). A reduzida frequência que a SLTA tem em medicina veterinária, quando comparada com a que tem em medicina humana é justificada, segundo Vickery e Thamm (2007), pelo facto de, na maioria dos animais, não ocorrer nefropatia por hiperuricemia. Certos fatores, como a pré-existência de lesão renal ou hepática, e a diminuição da filtração glomerular, parecem predispor a SLTA em alguns animais. Esta é também mais frequente em casos de linfomas de grandes proporções ou em estadios avançados de doença, assim como em casos de doença abdominal (Calia et al., 1996; Vickery & Thamm, 2007). Raças como Cão da Dalmácia ou *Bulldog* Inglês são, teoricamente, mais suscetíveis a esta síndrome pois a insuficiência da enzima uricase predispõe para a hiperuricemia (Vickery & Thamm, 2007).

Durante o tratamento e à medida que as células malignas são destruídas, os seus componentes intracelulares, como o fósforo, potássio e os metabolitos de ácidos nucleicos, são libertados para a circulação sistémica, excedendo a capacidade excretória dos rins. Tal resulta em desequilíbrios eletrolíticos e metabólicos que colocam em risco a vida do animal (Vickery & Thamm, 2007). Por possuírem quatro vezes mais fósforo que os linfócitos normais (Vickery & Thamm, 2007), a rápida destruição celular dos linfócitos malignos origina uma expressiva hiperfosfatémia, com subsequente hipocalcémia devida à precipitação de fosfato de cálcio nos tecidos, inclusivamente nos túbulos renais (Altman, 2001), conduzindo a insuficiência renal aguda com anúria ou oligúria devida à obstrução renal. A hipocalcémia está ainda associada a sinais como síncope, arritmias, convulsões ou tetania. A libertação de potássio origina habitualmente hipercaliémia, surgindo assim sinais clínicos como fraqueza, letargia, bradicardia, síncope e arritmias graves. Pode ainda ocorrer febre, emese e diarreia (Vickery & Thamm, 2007). Está também descrita por vários autores, a coagulação

intravascular disseminada (CID), associada à SLTA (Laing & Carter, 1988; Mylonakis, Koutinas, Papaioannou, & Lekkas, 2007).

A detecção precoce da SLTA é crucial para o seu tratamento e prognóstico, sendo prudente a monitorização eletrolítica, ácido base e renal dos animais em risco (Calia et al., 1996; Mylonakis et al., 2007; Vickery & Thamm, 2007). O tratamento de suporte deve incluir fluidoterapia agressiva e tratamento sintomático de vômito e diarreia. Caso ocorra CID, pode ser necessária a adição de heparina ao tratamento, assim como a realização de transfusões. Em casos graves de acidose metabólica, a junção de bicarbonato de sódio ao tratamento permite corrigir os desequilíbrios (Vickery & Thamm, 2007). Calia e colaboradores (1996) sugerem ainda o adiamento das sessões agendadas. Em medicina humana, o tratamento profilático é eficazmente introduzido e inclui, para além da medicação previamente descrita, a utilização de alopurinol. Este vai inibir a produção de ácido úrico e, consequentemente, prevenir a ocorrência de insuficiência renal aguda, induzida por hiperuricemia. Alguns autores aconselham assim o seu uso nas raças anteriormente especificadas (Laing & Carter, 1988; Vickery & Thamm, 2007).

### **3.11. Extravasamento/ Necrose Perivascular**

De acordo com a sua capacidade de lesar os tecidos perivasculares, os fármacos quimioterápicos podem ser divididos em vesicantes, irritantes ou não vesicantes (Ener, Meglathery, & Styler, 2004). Vários dos compostos usados em oncologia são vesicantes, levando a sua administração no tecido perivascular, à acumulação do composto no local e à destruição do tecido envolvente (Ener et al., 2004; Thamm & Vail, 2007). Os fármacos considerados irritantes podem causar dor no local do extravasamento e ao longo da veia, com ou sem presença de inflamação. Em contrapartida, os fármacos não vesicantes raramente produzem reações agudas ou necrose tecidular (Ener et al., 2004).

Em medicina humana estão descritos sinais relacionados com extravasamento, nomeadamente dor autolimitante, inflamação, ulceração e necrose. A gravidade das lesões, habitualmente descritas como de difícil e demorada cicatrização, depende do fármaco utilizado, do local de injeção, da concentração ou do volume administrado. Alguns fatores como aterosclerose, venopunção recente, neuropatia periférica ou radioterapia prévia da região poderão aumentar o risco de extravasamento (Ener et al., 2004). Nos doentes veterinários, os sinais precoces de extravasamento são usualmente detetados imediatamente, com o aparecimento de uma tumefação na zona da injeção e de sinais de dor, desconforto ou inquietação (Villalobos, 2006). Ocasionalmente, podem ocorrer extravasamentos não detetados, sendo os sinais de dor confundidos com inquietação causada pela contenção do doente. Os sinais de inflamação, eritema, dermatite, descamação, ulceração, necrose ou mesmo de dor podem aparecer nas primeiras horas ou

até 10 dias após a ocorrência (Villalobos, 2006; Dobson & Lascelles, 2011; Venable, Saba, Endicott, & Northrup, 2012).

Fármacos como a doxorrubicina podem ser permanecer no local de administração, provocando diretamente morte celular. Após a lise celular o fármaco é libertado para as células envolventes, tornando o processo cíclico. Com a retenção da doxorrubicina, o processo de cicatrização é impedido, resultando em lesões celulares crônicas que podem prevalecer meses após o extravasamento (Dorr, Dordal, Koenig, Taylor, & McCloskey, 1989). De modo semelhante à doxorrubicina, os fármacos com maior poder de necrose perivascular são os alcaloides da vinca, a actinomicina D e o cloreto de mecloretamina (Thamm & Vail, 2007). A cisplatina, a mitoxantrona, a decarbazina e o 5-fluorouracil são considerados ligeiramente vesicantes (Ener et al., 2004; Villalobos, 2006). A prevenção de extravasamento é preferível ao tratamento e, como tal, alguns autores aconselham vários métodos quer de administração para redução do risco, quer de monitorização de ocorrência de extravasamento (Villalobos, 2006). Em Medicina Humana existem diretrizes a seguir para assegurar que o risco de extravasamento é mínimo. Estas incluem seleção e cuidados na colocação de cateteres, de sistemas de administração, de locais de administração e técnicas de confirmação e monitorização de um correto procedimento (Ener et al., 2004). Villalobos (2006) aconselha ainda a sedação de doentes que resistam à contenção.

Aquando da suspeita de extravasamento, a administração deve desde logo ser interrompida. O cateter não deve ser removido de imediato, devendo ser aspirado todo o fármaco possível (Ener et al., 2004). Principalmente em fármacos do grupo das antraciclinas e uma vez que os procedimentos médicos não evitam totalmente a ocorrência de necrose tissular, pode ser necessária intervenção cirúrgica (Villalobos, 2006; Thamm & Vail, 2007). Esta intervenção pode ser apenas de desbridamento e limpeza cirúrgica da zona ou, em último recurso, amputação do membro (Thamm & Vail, 2007). Estão também descritas técnicas cirúrgicas de remoção de fármacos extravasados, semelhantes às utilizadas em casos de mordedura de cobra, (Villalobos, 2006). Baseado na observação dos efeitos potenciadores da hipertermia às antraciclinas, alguns autores sugerem a aplicação de frio intermitentemente na região afetada, para impedir o seu alastramento e diminuir os seus efeitos tóxicos, variando a duração de acordo com o autor e estando descrita até 48 horas (Harwood & Gonin, 1994; Ener et al., 2004; Villalobos, 2006). Em contraste, no extravasamento dos alcaloides vinca é aconselhada a aplicação intermitente de calor, durante várias horas, com o objetivo de promover a vasodilatação, acelerando a absorção dos fármacos (Dorr & Albert, 1985; Ener et al., 2004; Villalobos, 2006). Tanto em medicina humana como em medicina veterinária foi descrita a utilização de diversos antídotos (Bertelli, et al., 1995; Langer, Sehested, & Jensen, 2000; Spugnini, 2002; Thamm & Vail, 2007; Venable et al., 2012), contudo, a sua eficácia é questionada e o seu uso controverso (Thamm & Vail, 2007; Dobson & Lascelles, 2011). Nos casos de extravasamento de doxorrubicina está descrito o

uso de dexrazoxano IV, em até 10 vezes a dose de doxorrubicina e nas primeiras três horas, devendo o tratamento ser repetido às 24 e 48h (Langer et al., 2000; Venable et al., 2012). Alguns autores defendem também o uso tópico de dimetilsulfóxido (DMSO) cada 8 h nas primeiras 2 semanas (Bertelli, et al., 1995; Thamm & Vail, 2007; Ener et al., 2004). A hialuronidase é recomendada nos casos de extravasamento de alcaloides da vinca, devendo ser administrada intralesionalmente, no mesmo volume que o quimioterápico (Ener et al., 2004; Spugnini, 2002).

### **3.12. Reações de Hipersensibilidade/Anafilaxia**

Em Medicina Veterinária, as reações de hipersensibilidade estão descritas em vários fármacos antineoplásicos de uso corrente, destacando-se principalmente a L-asparaginase e a doxorrubicina, assim como os fármacos do grupo dos taxanos (Poirier et al., 2004; Thamm & Vail, 2007; Saba, Hafeman, Vail, & Thamm, 2009). As reações são habitualmente anafiláticas, ocorrendo de forma aguda até às primeiras 24 horas (Thamm & Vail, 2007). Os órgãos afetados durante e após as reações anafiláticas são distintos em canídeos e felídeos, sendo o trato gastrointestinal e a pele os mais envolvidos no caso do cão e o pulmão no gato (Thamm & Vail, 2007).

Em 2009, Saba e colaboradores descrevem, pela primeira vez, uma incidência elevada de reações anafiláticas no cão após a administração de L-asparaginase. Estas podem ocorrer nos primeiros 60 minutos após a administração, sendo mais frequentes em casos de uso continuado. Nestes casos, é aconselhada a pré-medicação dos animais em tratamentos subsequentes, com difenidramina e dexametasona, cerca de 15 minutos antes, assim como a monitorização cuidada durante e até 60 minutos após a sessão (Thamm & Vail, 2007). No caso dos animais pré-medicados com anti-histamínicos, estão descritas reações desde 30 minutos após os animais terem alta médica, reações estas consideradas ligeiras, cujos principais sinais clínicos são vômito agudo e angioedema da face, ocorrendo também urticária em alguns casos (Saba et al., 2009).

As reações agudas induzidas pela doxorrubicina consistem em prurido, edema da face, eritema cutâneo e das mucosas, pápulas, vômitos, dispneia, inquietação e tremores. Está aconselhada a interrupção do tratamento e administração de difenidramina assim como de dexametasona. Após terminar a reação, o tratamento pode ser recomeçado com uma taxa de infusão mais lenta (Thamm & Vail, 2007).

Relativamente a reações de hipersensibilidade induzidas por taxanos, como o paclitaxel, estas parecem estar intimamente relacionadas com o composto emulsionante utilizado na solubilização do fármaco (Thamm & Vail, 2007). Estes autores afirmam que estas reações ocorrem em todos os animais, podendo mesmo ser graves, com envolvimento neurológico e cardiovascular. O uso da pré-medicação com difenidramina, cimetidina e dexametasona, 30 a 60 minutos antes da sessão, não evita a ocorrência de hipersensibilidade em 64% dos

doentes. No entanto, o uso contínuo de pré-medicação ao longo do tratamento possibilita a continuidade do mesmo (Poirier, et al., 2004). Está ainda aconselhado o uso prévio de prednisolona oral 12 horas antes do tratamento (Thamm & Vail, 2007).

## **VII. IMPACTO DA TERAPÊUTICA ANTINEOPLÁSICA NA QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES ONCOLÓGICOS**

A opção por tratamentos que prolonguem a vida dos animais é frequentemente tomada pelos proprietários de doentes oncológicos cujas vidas possam estar em risco (Iliopoulou, Kitchell, & Yuzbasiyan-Gurkan, 2013). Assim, em medicina veterinária, os estudos que avaliam o valor e o sucesso dos protocolos quimioterápicos são, usualmente, baseados em parâmetros de sobrevivência como o tempo médio de sobrevida, a progressão tumoral ou ainda na incidência de efeitos adversos encontrada. Estes podem ser considerados como aceitáveis quando visam o aumento do tempo de sobrevida. Não obstante, donos e médicos veterinários estão muitas vezes interessados na qualidade de vida do animal, durante todo o processo, e não apenas no prognóstico (Mellanby, Herrtage, & Dobson, 2003; Bowles, Robson, Galloway, & Walker, 2010). Objetivamente, a análise do impacto do tratamento na qualidade de vida pode mesmo ser um dos principais parâmetros a avaliar, uma vez que os restantes, nomeadamente a progressão tumoral, podem ou não indicar os verdadeiros benefícios para o doente (Lynch, Savary-Bataille, Leeuw, & Argyle, 2011).

A opção tanto por tratamentos paliativos e tratamentos com baixa percentagem de cura como por tratamentos com potencial para afetar a qualidade de vida do doente, pode beneficiar de uma avaliação cuidada e contínua de alguns indicadores de qualidade de vida (Yeates & Main, 2009). Para além disso, segundo Slater, Barton, Rogers, Peterson, Harris, e Wallace (1996), a redução da qualidade de vida, o prognóstico de sofrimento e a inexistência de cura têm uma grande influência na decisão de eutanásia em animais em tratamento oncológico. Yeates e Main (2009) referem que, para avaliar a qualidade de vida de um animal, é essencial procurar um equilíbrio entre alguns indicadores do ponto de vista do animal e aliá-los à perceção do dono como principal observador, defendendo que cada um dos pontos de vista pode, por si só, ser tendencialmente subjetivo, ou possuir alguns pressupostos controversos sobre o que é importante. No entanto, a tentativa de definir objetivamente um fenómeno subjetivo tem limitações, principalmente quando a avaliação é realizada através da interpretação de prioridades e comportamentos de uma espécie diferente (Lynch et al., 2011).

Em resposta a estas preocupações, surgem alguns estudos que procuram avaliar a perceção que os proprietários têm da qualidade de vida do seu animal no decorrer do tratamento. É questionado o grau de satisfação do cliente, a perceção inicial e final em relação ao tratamento, assim como a relação entre o decorrer dos protocolos e o impacto na

qualidade de vida do animal. Iliopoulou e colaboradores (2013) aliaram ao questionário aos donos um outro aos médicos veterinários assistentes, tentando colmatar as lacunas que uma avaliação baseada apenas no ponto de vista do proprietário poderia ter. Por outro lado, a falta de consenso na formulação de questionários deste género pode levar a análises erradas e precipitar reduções de dose ou interrupções de tratamento ou, em contraste, subvalorizar certos sinais e inibir modificações aos protocolos, que podem potencialmente colocar em risco a segurança dos doentes (Malone, Rassnick, Bailey, Kiselow, & Erb, 2011). Num estudo realizado por Tzannes, Hammond, Murphy, Sparkes, e Blackwood (2007), que procurou avaliar a perceção dos donos acerca da qualidade de vida dos seus gatos a realizar quimioterapia, os proprietários referiram como principais indicadores de qualidade de vida a manutenção do apetite, a interatividade com os donos, a manutenção de comportamentos de brincadeira e a atividade no geral. Já Slater e colaboradores (1996) referem que, os efeitos adversos consequentes do tratamento antineoplásico, podem afetar em grande modo a perceção que os donos têm da qualidade de vida dos seus animais. De acordo com estes autores, os donos que desconheciam os possíveis efeitos adversos revelaram-se, significativamente, mais insatisfeitos com a opção terapêutica tomada e com o seu impacto na qualidade de vida do animal.

Em geral, os tratamentos quimioterápicos são descritos por vários estudos como uma experiência positiva e vantajosa, durante os quais os animais mantêm uma boa qualidade de vida (Bronden, Rutteman, Flagstad, & Teske, 2003; Mellanby et al., 2003; Tzannes, et al., 2008). Segundo os últimos, o resultado da avaliação da qualidade de vida dos animais em quimioterapia, apesar de frequentemente inferior ao indicado antes do diagnóstico de neoplasia, foi significativamente superior ao referido previamente ao tratamento, com a maioria dos donos recetiva a realizar o mesmo protocolo a outro animal.

Vail (2009) aconselha a utilização de um questionário padrão, não só em estudos clínicos, mas também no decorrer de todos os tratamentos. Este questionário poderá representar uma ferramenta para uma monitorização mais pormenorizada dos efeitos adversos decorrentes do tratamento e identificar possíveis alterações que indiciem perda de qualidade de vida por parte do doente (Vail, 2009; Malone et al., 2011). A realização do questionário leva também à reflexão por parte dos donos na qualidade de vida do seu animal e ajuda a identificar melhorias ou problemas no decorrer do tratamento. Assim, é possível instituir alterações ao protocolo em resposta a tendências negativas observadas e facilitar a tomada de decisões, nomeadamente a de interrupção de certos fármacos ou a redução de doses de quimioterápicos e inclusive a decisão de eutanásia face ao prolongar do tratamento. Pode também aumentar o envolvimento dos proprietários no tratamento e melhorar a comunicação veterinário-cliente aumentando, consequentemente, a sua satisfação (Yeates & Main, 2009; Iliopoulou et al., 2013).



## VIII. ESTUDO DE CASOS

### 1. Objetivos

Este estudo tem como objetivos a avaliação e caracterização dos efeitos secundários ocorridos após a administração de fármacos quimioterápicos em cães e gatos assim como avaliar a perceção dos proprietários do seu impacto na qualidade de vida dos animais.

Para tal, foram facultados questionários aos proprietários em cada sessão de quimioterapia do seu animal, relativos ao tempo decorrido após a sessão prévia (anexo 2). Este questionário foi constituído por um conjunto de questões detalhadas destinado a avaliar quer os efeitos adversos ocorridos, quer a perceção da qualidade de vida. As administrações de quimioterápicos e o tempo decorrido após a sessão até ao doente ter alta hospitalar foram também acompanhados. Finalmente foram analisadas as análises hematológicas e bioquímicas realizadas previamente a cada sessão.

### 2. Material e Métodos

O estudo englobou todos os cães e gatos em tratamento quimioterápico que tenham realizado pelo menos uma sessão quer no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária, quer na clínica Vetvisão - Centro Veterinário de Benfica, cujos donos aceitaram participar. A recolha de informação decorreu entre 1 Fevereiro de 2014 e 31 de Abril de 2014 e consistiu na realização de um questionário aos proprietários, na observação e acompanhamento das sessões de quimioterapia, no processamento de hemogramas realizados sistematicamente bem como no processamento de bioquímicas realizadas em alguns casos.

Tiveram-se como critérios de exclusão questionários não entregues pelos respetivos proprietários, animais que não se encontravam acompanhados pelos donos habituais e, também, sessões não acompanhadas pelo aluno. Foram ainda excluídas as análises realizadas pelos médicos veterinários que referenciaram os casos.

A presença de efeitos adversos foi avaliada recorrendo a uma classificação adaptada do documento *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) do *Veterinary Co-operative Oncology Group* (VCOG) em 2004.

A informação presente relativa aos efeitos secundários foi obtida através da observação direta das sessões, registo de peso, realização de análises clínicas e descrição dos donos em resposta ao questionário apresentado. O questionário foi adaptado de diversos outros descritos na literatura (Mellanby et al., 2003; Tzannes, et al., 2008; Lynch et al., 2011). Este incluiu perguntas com resposta múltipla detalhada sobre o consumo de água e alimento, produção de urina e fezes, presença de vômito, náusea, fezes pastosas ou diarreia, bem como presença de alterações na urina e ainda um espaço de resposta aberta para qualquer

outro sinal observado. Relativamente aos indicadores de qualidade de vida estes prenderam-se, exclusivamente, na avaliação dos proprietários. Foram incluídos os efeitos secundários bem como outros fatores como a manutenção dos hábitos de higiene, atividade e estado mental/"disposição" e ainda a presença e frequência de cansaço ou desconforto/dor. Finalmente foi realizada uma questão sobre a evolução do estado geral de saúde do animal relativamente à sessão anterior.

Previamente a cada sessão de quimioterapia são realizadas por rotina análises de controlo, os hemogramas foram processados pelo laboratório VetinLab e pelo Banco de Sangue da Faculdade de Medicina Veterinária, tendo sido colhido para a realização de cada 1 ml de sangue para tubo com ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA). As análises bioquímicas, quando indicadas, foram de igual modo processadas pelo laboratório VetinLab. Estas incluíram a quantificação de ureia e creatinina plasmáticas.

Os efeitos secundários considerados incluíram toxicidade hematopoiética - anemia, neutropénia ou trombocitopenia, avaliadas nas análises processadas; toxicidade gastrointestinal - anorexia, náusea, vômito ou diarreia; toxicidade dermatológica; e ainda necrose perivascular/extravasamento e reações alérgicas/anafiláticas.; avaliadas durante a administração e na resposta aos questionários

### **3. Análise Estatística**

Utilizou-se o programa *Microsoft Office Excel 2010* para fazer a análise estatística descritiva de todas as secções do questionário referente a cada sessão de quimioterapia. Embora tivessem sido monitorizadas 49 sessões de quimioterapia, apenas foram seguidos 20 indivíduos durante o período de estágio. A diversidade de tumores em causa, bem como dos protocolos utilizados, numa amostra reduzida como a estudada, impediu uma análise estatística para além da meramente descritiva.

## IX. RESULTADOS

### 1. Caracterização da amostra

Neste estudo, a amostra incluiu 14 canídeos (70%), 7 machos e 7 fêmeas, e 6 felídeos (30%), dos quais 1 macho e 5 fêmeas. No total foram acompanhadas 49 sessões de quimioterapia, das quais 14 sessões em felídeos (28,57%) e 35 sessões em canídeos (71,43%). O tratamento mais longo acompanhado durante este estudo correspondeu a 6 sessões para um mesmo doente.

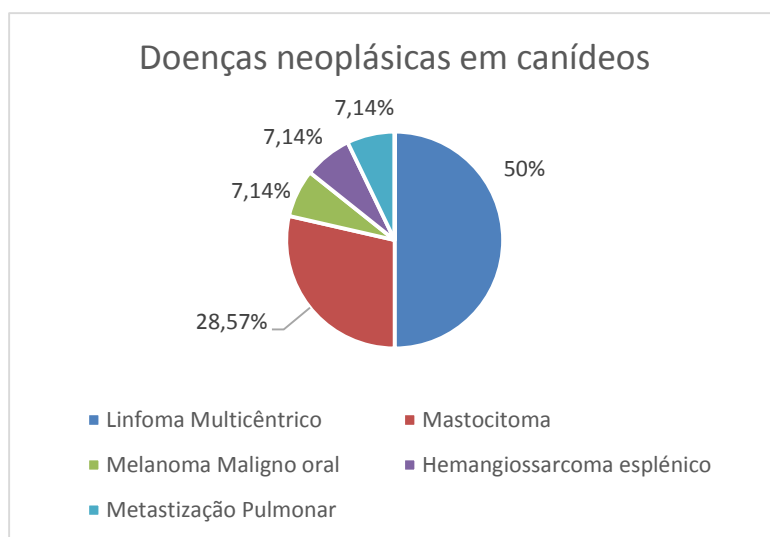
A média de idade da amostra correspondeu a 10,3 anos (mínimo 5 anos e máximo 17 anos). Para os felídeos incluídos no estudo, a média de idade foi de 11,5 anos (mínimo 7 anos e máximo 17 anos). Relativamente aos canídeos, a média de idade foi de 9,7 anos (mínimo 5 e máximo 16 anos).

Nenhum dos felídeos da amostra tinha raça determinada. No que diz respeito aos canídeos, 4 indivíduos (28,57%) eram de raça indeterminada, 4 (28,57%) da raça *Labrador Retriever*, 2 (14,29%) da raça *Pitbull Terrier*, 1 (7,14%) da raça *Golden Retriever*, 1 (7,14%) da raça *Boxer*, 1 (7,14%) *Pointer* Inglês e 1 (7,14%) *Schnauzer* miniatura.

### 2. Doenças neoplásicas

Neste estudo avaliou-se a frequência de neoplasias nos canídeos envolvidos (Gráfico 1), sendo a mais expressiva o linfoma Multicêntrico (N=7) (50%), seguido do mastocitoma (N=4) (28,57%). As restantes neoplasias, melanoma maligno oral (N=1) (7,14%), hemangiossarcoma esplénico (N=1) (7,14%) e metastização pulmonar de carcinoma espinocelular (N=1) (7,14%) apresentaram a mesma frequência neste estudo.

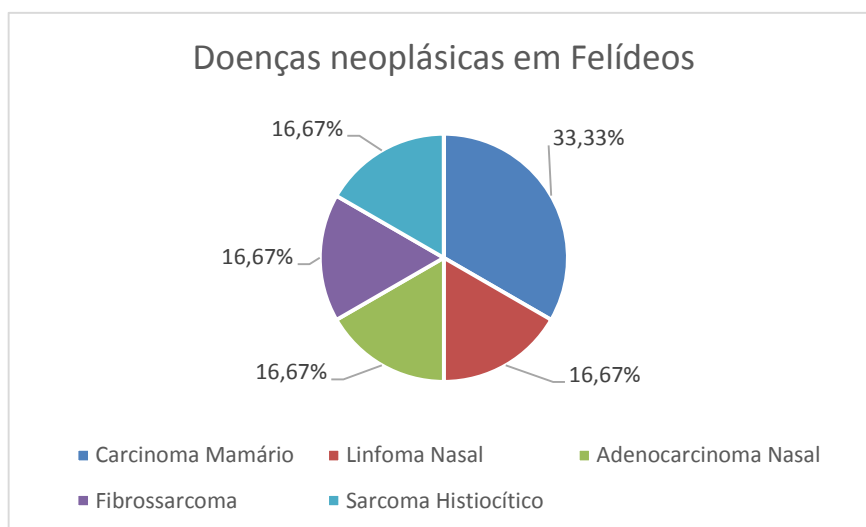
Gráfico 1 - Frequência de doenças neoplásicas em canídeos incluídos no estudo.



Relativamente aos felídeos representados neste estudo, a neoplasia mais frequente foi o carcinoma mamário (N=2) (33,33%), seguido do linfoma nasal (N=1) (16,67%), do

adenocarcinoma nasal (N=1) (16,67%), do fibrossarcoma (N=1) (16,67%) e do sarcoma abdominal (N=1) (16,67%). O Gráfico 2 demonstra as frequências obtidas.

**Gráfico 2 - Frequência de doenças neoplásicas em felídeos incluídos no estudo.**



### 3. Protocolos de quimioterapia antineoplásica

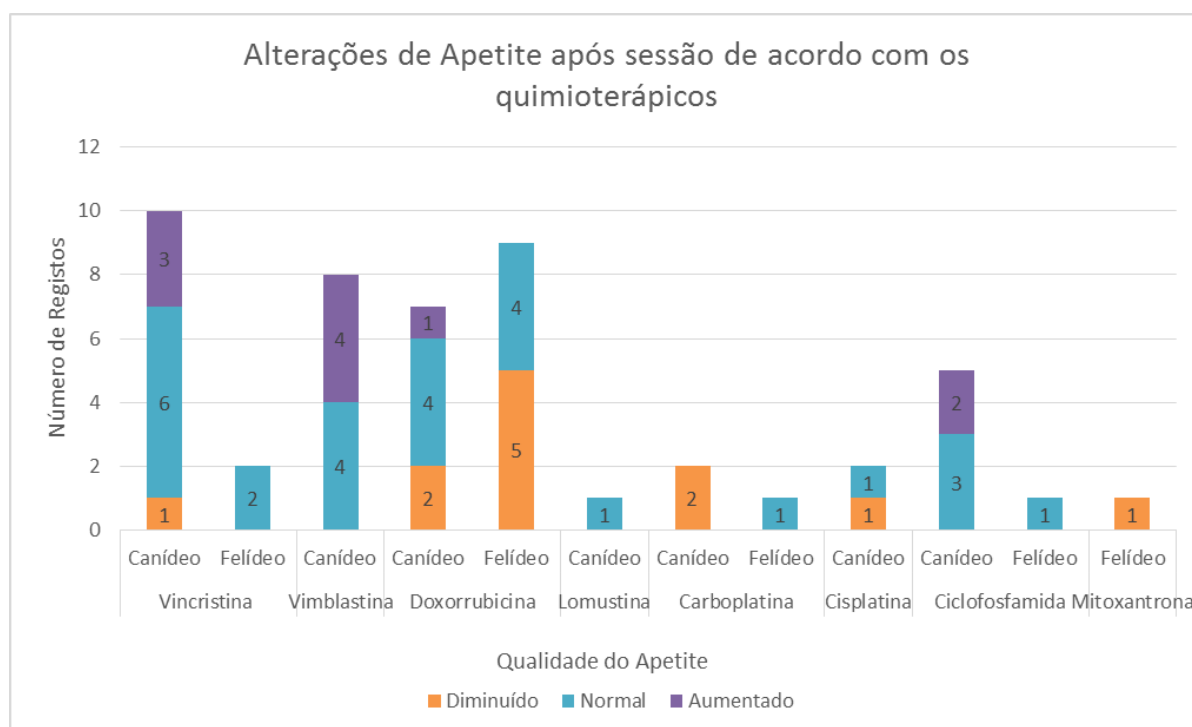
Dos protocolos utilizados para cada indivíduo consoante a sua função e objetivo, houve 8 protocolos pós-cirúrgicos (40%), 7 protocolos de indução (35%), 3 protocolos paliativos (15%), 1 protocolo de resgate (5%) e 1 protocolo de manutenção (5%).

Os tratamentos anteriormente referidos foram constituídos por 16 sessões (32,65%) de doxorrubicina (7 em canídeos, 9 felídeos), 12 sessões (24,49%) de vincristina (10 em Canídeos, 2 em Felídeos), 8 sessões (16,33%) de vimblastina (8 em canídeos), 6 sessões (12,24%) de ciclofosfamida (5 em Canídeos e 1 em Felídeos), 3 sessões (6,12%) de carboplatina (2 em canídeos e 1 em felídeos), 2 sessões (4,08%) de cisplatina (2 em canídeos), 1 sessão (2,04%) de lomustina (num canídeo) e 1 sessão (2,04%) de mitoxantrona (num felídeo).

### 4. Efeitos Secundários Gastrointestinais

Os donos dos doentes oncológicos foram inquiridos relativamente ao apetite do seu animal ao longo do tratamento, após 27 sessões (55,10%) foi registado que o apetite se manteve normal (19 em canídeos e 8 em felídeos). Identificou-se um total de 12 registos (24,49%) de anorexia (6 em canídeos e 6 em felídeos) e também 10 episódios (20,41%) de aumento de apetite após sessões, todos em canídeos. O Gráfico 3 representa a distribuição das alterações de apetite nas diferentes espécies de acordo com o fármaco utilizado.

**Gráfico 3 - Alterações de apetite nos diferentes compostos quimioterápicos**

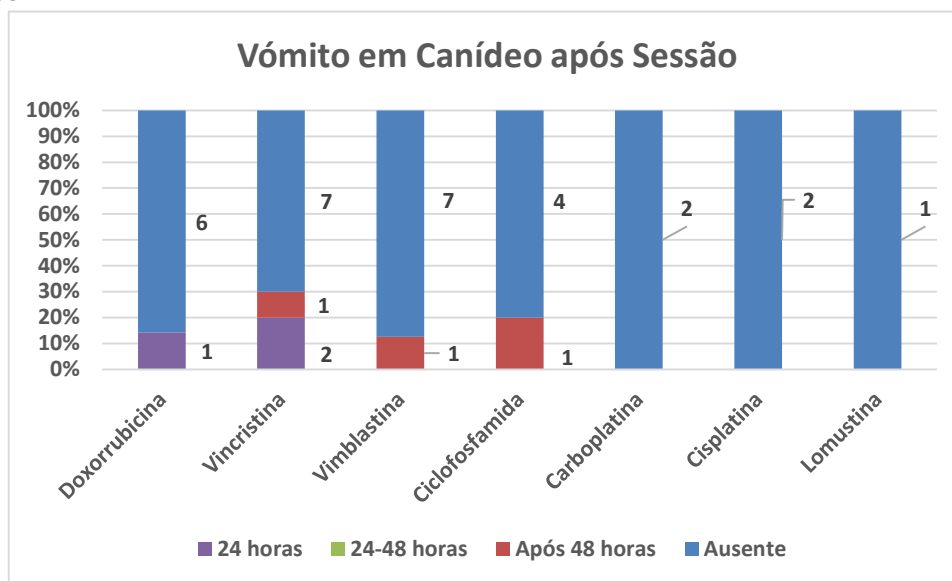


A presença de efeitos adversos como vômito, náusea ou diarreia foi também inquirida. Estes sinais foram diferenciados relativamente ao seu tempo de ocorrência após a sessão nomeadamente, nas primeiras 24 horas, entre as 24-48 horas e após as 48 horas.

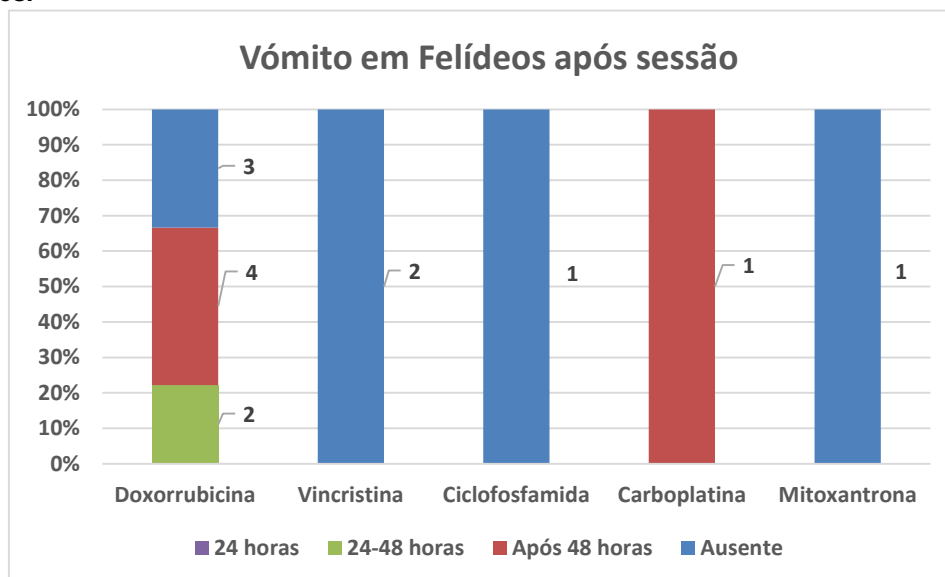
Registaram-se 13 episódios (26,53%) de vômito após respetivas sessões, dos quais 3 (23,08%) nas primeiras 24 horas (3 em canídeos), 2 (15,38%) entre 24-48 horas (2 em felídeos) e 8 (61,54%) após 48 horas (3 em canídeos e 5 em felídeos). O Gráfico 4 e o Gráfico 5 diferenciam os episódios de vômito relacionados com o composto antineoplásico utilizado em cada sessão, consoante o seu tempo de ocorrência.

Verificaram-se sinais de náusea em 10 ocasiões (20,41%) após a respetiva sessão, 4 (40%) nas primeiras 24 horas (4 em canídeos), 3 (30%) entre 24-48 horas (2 em canídeos e 1 em felídeo) e 3 (30%) após as 48 horas (1 em canídeos e 2 em felídeos). Nos felídeos, os episódios de náusea estiveram 100% relacionados com sessões de doxorrubicina. Nos canídeos verificou-se náusea após 2 sessões de doxorrubicina, após 2 sessões de vincristina, após 1 sessão de vimblastina, após 1 sessão de carboplatina e após 1 sessão de cisplatina.

**Gráfico 4 - Frequência de vômito dos compostos quimioterápicos consoante o seu tempo de ocorrência em canídeos.**



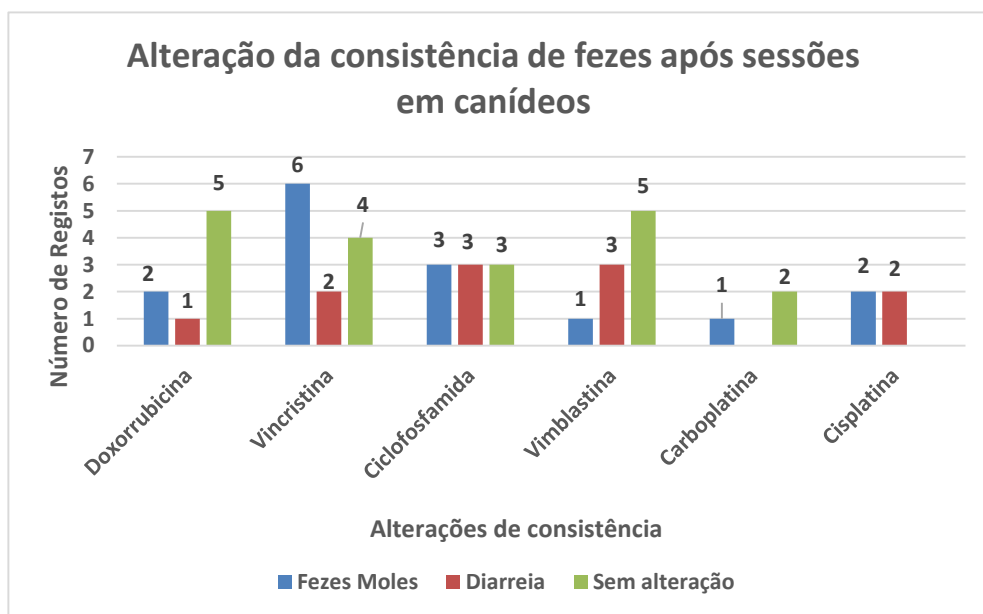
**Gráfico 5 - Frequência de vômito dos compostos quimioterápicos consoante o seu tempo de ocorrência em felídeos.**



A diminuição da consistência das fezes (fezes pastosas) foi identificada após 16 sessões (32,65%), 10 nas primeiras 24 horas (em canídeos), 2 entre as 24-48 horas (em canídeos) e 4 após 48 horas (2 em canídeos e 2 em felídeos). Quando relacionado com os compostos anti-neoplásicos registaram-se 3 episódios de fezes pastosas após terapêuticas com doxorubicina (1 em felídeos, 2 em canídeos), 6 episódios relacionados com vincristina em canídeos, 3 episódios após terapêutica com ciclofosfamida em canídeos, 1 episódio após vimblastina num canídeo, 1 episódio após carboplatina num canídeo e 2 episódios após cisplatina em canídeos. Verificou-se uma ocorrência de 11 episódios (22,45%) de diarreia após sessões, exclusivamente em canídeos, 7 nas primeiras 24 horas, 4 após 48 horas. Esta alteração foi mais frequente após tratamentos com ciclofosfamida (N=3), vimblastina

(N=3) e cisplatina (N=2). O Gráfico 6 demonstra os registos de ocorrência de alteração de fezes em canídeos de acordo com os compostos antineoplásicos.

**Gráfico 6 - Alterações de consistência de fezes em canídeos consoante o composto quimioterápico**



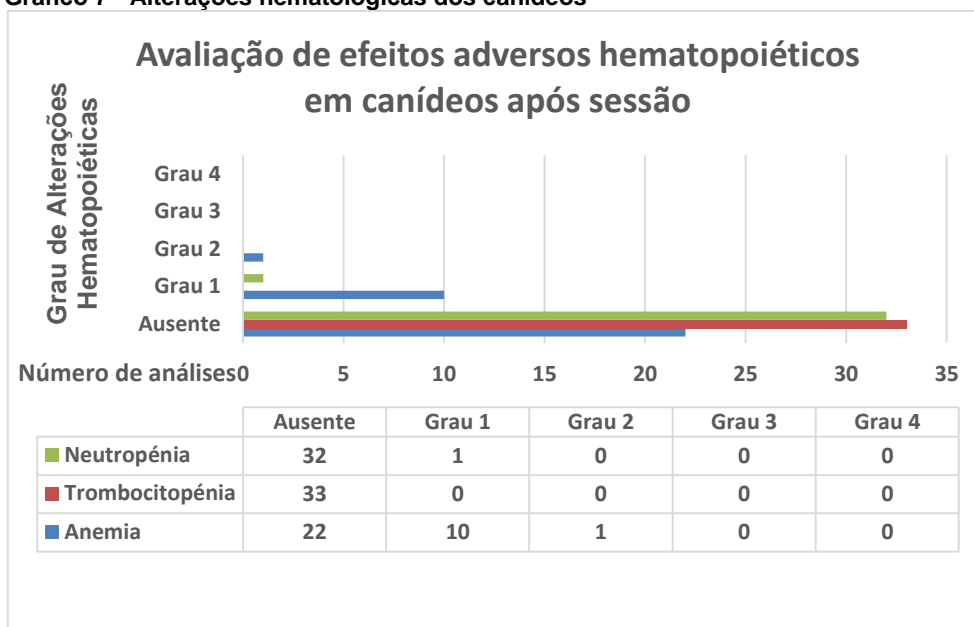
Em 25 sessões das 49 registadas (51,02%) não foram relatados pelos proprietários quaisquer sinais de anorexia, vômito, náusea ou diarreia.

## 5. Efeitos Secundários Hematopoiéticos

Durante as 49 sessões acompanhadas foi possível analisar o resultado de 45 sessões de quimioterapia. Os resultados das análises dos doentes foram classificados de acordo com o VCOG-CTCAE. Com base nesta classificação, 100% dos felídeos em 12 análises processadas após sessões apresentaram um hematócrito normal, não se enquadrando em nenhum dos graus de toxicidade anteriormente referidos. Relativamente aos canídeos da amostra, 22 análises recolhidas (66,67%) apresentaram um hematócrito normal após sessão quimioterápica, 10 resultados (30,30%) enquadraram o Grau 1 de classificação e 1 canídeo (3,03%) após uma sessão enquadrou o Grau 2.

Quanto a efeitos secundários relativamente à produção de plaquetas, nenhum doente oncológico quer canídeo, quer felídeo, apresentou trombocitopenia após avaliação de 45 hemogramas. Dos 33 leucogramas avaliados em canídeos, 32 (96,97%) apresentaram valores para neutrófilos dentro dos limites normais, 1 indivíduo (3,03%) foi classificado com uma neutropenia de Grau 1 após uma sessão de Vincristina. Nos 12 hemogramas de felídeos, a concentração de neutrófilos apresentou-se dentro dos limites normais em 100% das análises. O Gráfico 7 resume as alterações analíticas dos canídeos em estudo de acordo com a classificação proposta.

**Gráfico 7 - Alterações hematológicas dos canídeos**



Em 34 dos 45 hemogramas realizados (75,56%) não foi revelada a presença de qualquer alteração, sendo que apenas 1 dos 45 resultados (2,22%) necessitou de intervenção médica, com a administração profilática de antibioterapia pela via oral.

## 6. Outros Efeitos Secundários

Verificou-se azotemia, com valores de ureia e creatinina séricas aumentados, após a última sessão e previamente à seguinte, em 1 canídeo após sessão de doxorubicina. Este indício de insuficiência renal resultou no adiamento da sessão. Nenhum dos felídeos apresentou azotemia.

Relativamente a alterações urinárias em canídeos, foram referidos 2 episódios de alterações da urina, um dos quais com hematúria e o restante com alteração de cor. Em felídeos, registaram-se dois episódios de disúria, um dos quais também com alterações da urina. Este indivíduo, com ambos os sintomas, teve posteriormente diagnóstico de infecção do trato urinário.

Das 49 sessões acompanhadas não foi observado nenhum sinal de reação alérgica ou de anafilaxia. Não foi igualmente observado nenhum episódio de extravasamento ou de administração perivascular. Relativamente a alterações agudas de toxicidade passíveis de serem identificadas clinicamente durante o período de estudo, não foi observada qualquer tipo de alteração clínica cardíaca, pulmonar, hepática, neurológica e dermatológica. Da mesma forma não foi diagnosticada pelos Médicos Veterinários envolvidas nenhuma das afeições anteriormente referidas, bem como a síndrome de lise tumoral aguda. Nenhum proprietário identificou outros sintomas que não os referidos anteriormente.

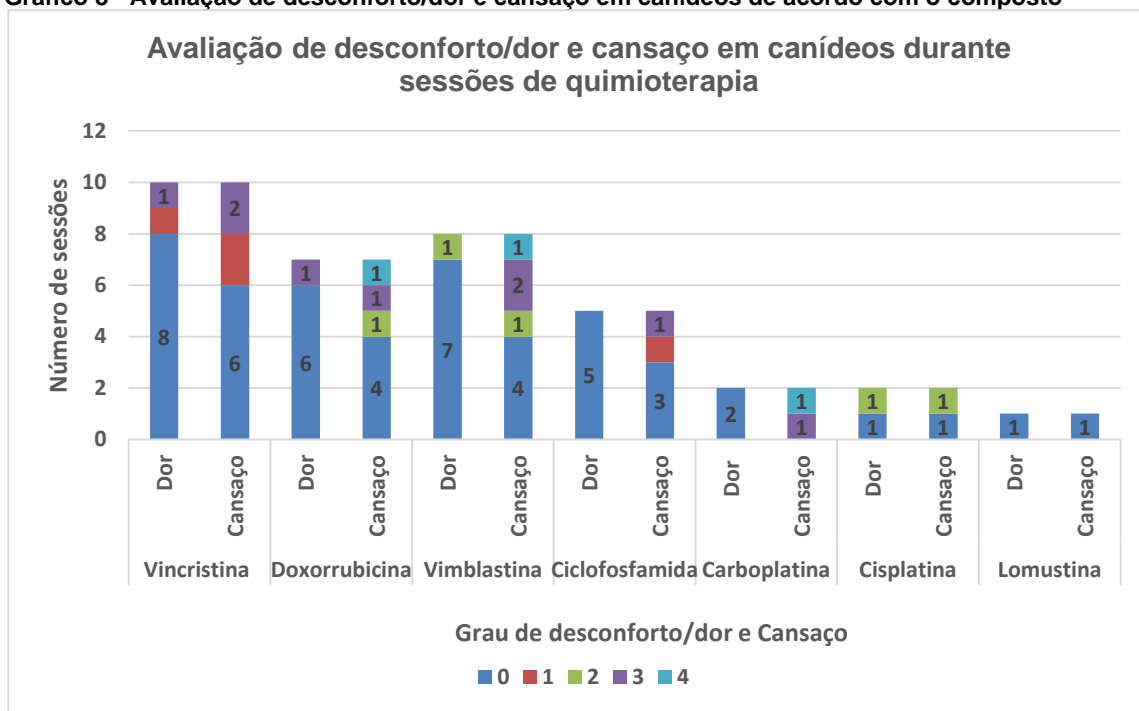


## 7. Parâmetros de Qualidade de Vida

Durante as 49 sessões avaliaram-se parâmetros como o cansaço (letargia) e o desconforto/dor, de acordo com a sua frequência após cada sessão acompanhada. Relatou-se em canídeos uma ausência de cansaço após 19 sessões (54,29%), das restantes sessões acompanhadas os donos avaliaram 3 ocasiões (8,57%) de cansaço muito pouco frequente, 3 ocasiões (8,57%) de cansaço pouco frequente, 7 ocorrências (20%) de cansaço frequente e, por fim, 3 situações (8,57%) de cansaço diário. Em felídeos, em 6 sessões (42,86%) não foi relatado qualquer tipo de cansaço associado, em 2 sessões (14,29%) relatou-se a presença de cansaço muito pouco frequente, em 3 sessões (21,43%) relatou-se cansaço pouco frequente, seguido de 2 sessões (14,29%) com cansaço frequente e 1 sessão (7,14%) com cansaço diário.

Quando inquiridos sobre desconforto/dor ou os donos dos canídeos notaram uma ausência total após 30 sessões (85,71%). Quanto aos proprietários que identificaram desconforto, registou-se 1 ocorrência (2,86%) muito pouco frequente, 2 ocorrências (5,71%) pouco frequentes e 2 situações (5,71%) frequentes após sessão. Em felídeos, 9 relatos (64,29%) após sessão foram identificados como ausentes de desconforto/dor, 2 ocasiões (14,29%) como pouco frequentes, 2 ocorrências frequentes (14,29%) e 1 indivíduo (7,14%) após uma sessão particular com presença de desconforto diário. O Gráfico 8 associa as frequências relatadas aos fármacos utilizados em canídeos.

**Gráfico 8 - Avaliação de desconforto/dor e cansaço em canídeos de acordo com o composto**



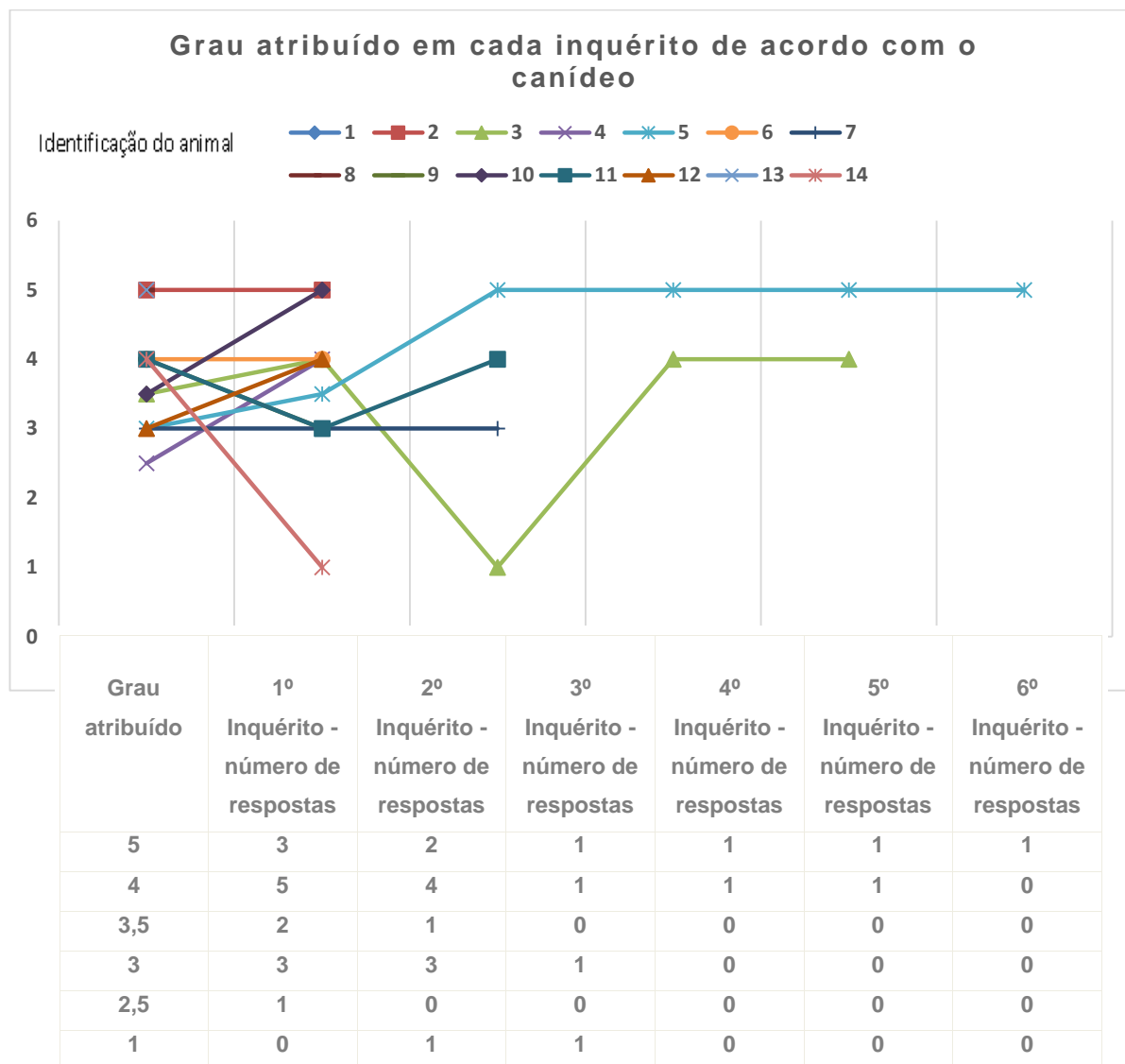
Quando inquiridos acerca de alterações de higiene ou *grooming* nenhum dono identificou qualquer alteração (100%) ao considerado normal para cada indivíduo ao longo do tratamento acompanhado.

Quanto ao consumo de água avaliado subjetivamente pelos proprietários, descreveu-se uma diminuição do consumo de água em 4 episódios (1 em canídeo, 3 em felídeos), um consumo normal após 38 sessões (29 em canídeos e 9 em felídeos) e um aumento do consumo de água após 7 sessões (5 em canídeos e 2 em felídeos).

Os proprietários avaliaram também subjetivamente a produção de urina ao longo do tratamento. Descreveram-se 3 episódios de diminuição de produção de urina (1 em canídeos e 2 em felídeos) e 7 ocorrências de aumento de produção de urina em canídeos.

Durante a realização de inquéritos que acompanharam cada sessão os donos foram inquiridos acerca do estado mental e de “disposição” e da atividade do seu animal, quantificando de 1 a 5 sendo 5 o grau máximo. No geral, o grau de estado mental/”disposição” registou-se por 4 ocasiões entre 1-2 (2 em canídeos, 2 em felídeos), por 13 ocasiões entre 2,5-3,5 (11 em canídeos, 2 felídeos) e por 31 vezes foram atribuídos os graus de 4-5 (21 em canídeos, 10 em felídeos). Durante o estudo Para os canídeos da amostra registou-se uma média de avaliação de 3,794 e para felídeos de 3,786. O Gráfico 9 e Gráfico 10 mostram a distribuição das avaliações de estado mental/”disposição” de cada sessão de acordo com o animal em canídeos e felídeos respetivamente.

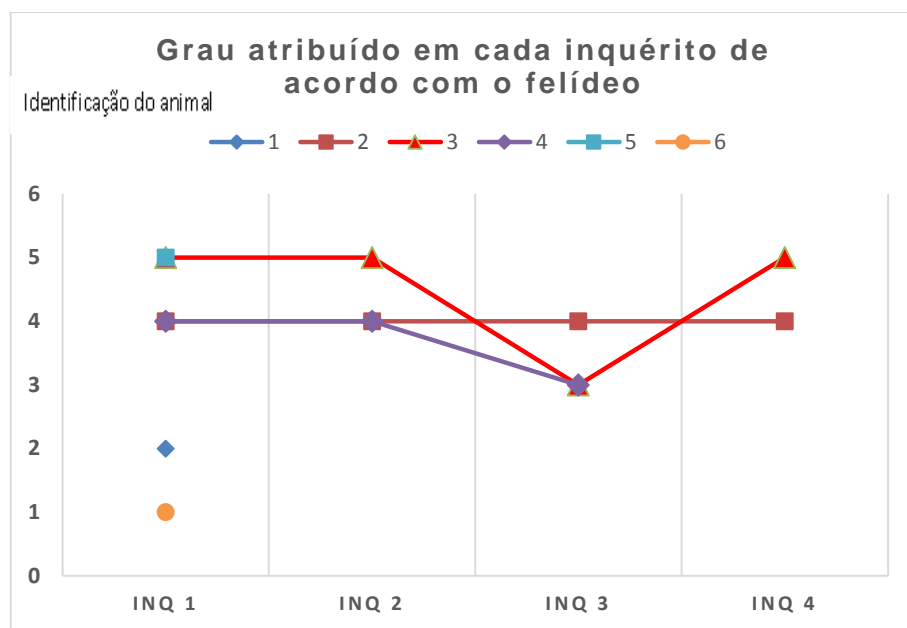
**Gráfico 9 – Avaliação de estado mental/"disposição" atribuído por inquérito em canídeos**



Quanto à atividade, identificaram-se 6 situações de atividade entre 1-2 (4 em canídeos, 2 em felídeos), 12 relatos entre 2,5-3,5 (12 em canídeos, 2 em felídeos) e 30 relatos de atividade após sessão entre 4-5 (30 em canídeos, 10 em felídeos). A média de atividade calculada para canídeos ao longo deste estudo foi de 3,657 e para felídeos de 3,909.

Foi realizada uma pergunta final sobre a evolução do estado geral dos doentes face a sessões anteriores, tendo os proprietários respondido por 20 vezes (40,82%) que este se encontrava melhor e por 4 vezes pior (8,16%). Os animais foram tidos com estado geral estável em 25 ocasiões (51,02%).

**Gráfico 10 - Grau de estado mental/"disposição" atribuído por inquérito em felídeos**



Grau atribuído	1º Inquérito N respostas	2º Inquérito N respostas	3º Inquérito N respostas	4º Inquérito N respostas
5	2	1	0	1
4	2	2	1	1
3	0	0	2	0
2	1	0	0	0
1	1	0	0	0

## 8. Terapêutica adjuvante

No decorrer do estudo foram realizados alguns tratamentos para prevenir ou controlar efeitos adversos encontrados, bem como algumas ações para prevenir a expressão de toxicidade nas sessões seguintes. Na Tabela 1 estão descritas todas as medidas tomadas.

Tabela 1 - Ações adjuvantes no controlo de efeitos adversos no tratamento quimioterápico

Ação Realizada	Número de ocasiões – Cão / Gato	
Adiamento da sessão quimioterápica	2	0
Redução da dose do composto	0	0
Substituição do citostático no protocolo	0	0
Interrupção do tratamento quimioterápico	1	0
Antibioterapia profilática	1	0
Antiemético profilático	5	3
Hospitalização do doente	1	0

## X. DISCUSSÃO

Neste estudo, a amostra observada é composta por animais que apresentavam neoplasias sensíveis a compostos quimioterápicos, com um maior destaque para os tumores do sistema hematopoiético. No caso do linfoma canino, verificou-se uma frequência de 50% do total de neoplasias observadas. A totalidade dos linfomas representados foi na forma multicêntrica, descrita na literatura como a forma mais prevalente de linfoma canino, apresentando uma prevalência média entre os 80-84% (Dobson & Lascelles, 2011; Withrow et al, 2013).

A distribuição dos tipos de neoplasias nos gatos do estudo foi variada, destacando-se apenas uma maior percentagem de carcinomas mamários (33,33%). A prevalência encontrada neste estudo vai ao encontro da apresentada num estudo por Evengall e colaboradores (2005), em que o carcinoma mamário em felinos foi o mais frequente (40%), mesmo incluindo também neoplasias sem indicação quimioterápica. Sob outra perspectiva, na Califórnia a frequência de carcinomas mamários encontrada em gatos foi menor, rondando os 12% (Withrow et al, 2013). Esta discrepância observada pode justificar-se pelas diferentes práticas de esterilização e contraceção utilizadas na população de gatos nos diferentes países. Relativamente ao linfoma felino este manifesta-se geralmente na forma digestiva ou gastrointestinal (Dobson & Lascelles, 2011; Withrow et al, 2013); no entanto, o único caso de linfoma presente neste estudo foi o linfoma nasal que, segundo Taylor e colaboradores (2009), é uma das manifestações mais comuns de linfoma felino extranodular.

Neste estudo, o relato dos proprietários em conjunto com a observação dos tratamentos resultou em 59,18% das sessões com, pelo menos, um tipo de efeito secundário presente. Este resultado contrasta com a frequência inferior a 25% em animais em tratamento descrita por Dobson e Lascelles (2011), Withrow e colaboradores (2013) bem como por Vail (2009). No entanto, um estudo similar ao realizado, que utilizou um questionário aos proprietários como única fonte de registo das complicações do tratamento de canídeos em tratamento para linfoma multicêntrico, obteve frequências semelhantes. Mellanby e colaboradores (2003) calcularam assim a presença de efeitos adversos em 52% dos animais. Já Tzannes e colaboradores (2008), utilizando igualmente o método de questionário aos donos, obtiveram resultados de efeitos adversos em 87% dos gatos em tratamento quimioterápico.

Apesar do aparente aumento de registos de efeitos adversos em relação ao descrito por Vail (2009), a gravidade dos efeitos manteve-se reduzida, uma vez que, apenas por uma ocasião, um doente necessitou de hospitalização (2,04%), estando esta descrita como necessária em 3 a 5% dos animais. As restantes medidas de controlo como o adiamento de sessão, redução de doses, substituição de fármacos ou interrupção de tratamento foram utilizadas em apenas 3 ocasiões (6,12%).

Os efeitos hematopoiéticos estiveram presentes em 26,67% das sessões totais, distribuídas por 25% dos animais, tendo 8,33% destas alterações sido consideradas de grau 2 ou moderadas e a restante percentagem como de grau 1 ou ligeiro. Contrariamente ao descrito a neutropénia não representou a maioria dos efeitos hematopoiéticos (Thamm & Vail, 2007; Vail, 2009), representando apenas 8,33% das alterações. Por outro lado, a anemia de grau 1 ou ligeiro predominou nas alterações hematopoiéticas encontradas. Segundo Frimberger (2005) o tempo de vida prolongado dos eritrócitos permite-nos considerar a anemia como de aparecimento raro e de reduzido significado clínico. A ausência de análises previamente à instituição da terapêutica não permite verificar a hipótese da alta frequência de anemia encontrada ser resultado da doença em si e não do tratamento efetuado. Esta esteve presente em apenas 5 animais que mantiveram, em todos os hemogramas avaliados, valores ou no limite inferior do intervalo de referência ou imediatamente abaixo.

No presente estudo, os efeitos adversos gastrointestinais foram os principais encontrados, sendo a frequência total de sessões com pelo menos um dos efeitos presentes de 48,49%, com pelo menos um sinal numa única sessão a estar presente em 70% dos animais. A frequência mais elevada de sinais gastrointestinais, apesar de concordar com o descrito na literatura, foi substancialmente superior à maioria dos estudos.

Tomiyasu, Takahashi, Fujino, Ohno, e Tsujimoto (2010) referiram efeitos adversos gastrointestinais em 50% dos cães em tratamento com vincristina, em 17,9% dos cães em tratamento com ciclofosfamida e em 8,1% dos cães em tratamento com doxorrubicina. Neste trabalho em 40% tanto das sessões de vincristina como das de ciclofosfamida ocorreu toxicidade gastrointestinal, bem como em 28,57% das sessões de doxorrubicina.

Em felídeos a toxicidade gastrointestinal traduziu-se, essencialmente, por vômito e anorexia e esteve intimamente ligada à doxorrubicina, com 6 das 9 sessões deste fármaco (66,67%) a resultarem em vômito e 5 das 9 sessões (55,56%) em anorexia. Num estudo, realizado por Reinman e colaboradores (2008), foram comparados dois protocolos de doxorrubicina em gatos, observando-se, com a dose de 25 mg/m<sup>2</sup>, valores de efeitos adversos de 20,6% para o vômito e 10,3% para a náusea. No entanto, apesar da mesma dose utilizada, a dose cumulativa foi, relativamente, mais reduzida que as do estudo em discussão.

Segundo Thamm e Vail (2007) as alterações gastrointestinais, como consequência da quimioterapia ocorrem mais frequentemente 2 a 5 dias após a sessão. Os resultados da ocorrência de vômito referidos neste estudo estão de acordo com o descrito, uma vez que 61,54% dos relatos de emese ocorreram 48 horas após a sessão, e 70% dos sinais de náusea ocorreram antes das 48 horas após a sessão. No entanto, a presença de diarreia foi, frequentemente, relatada (63,64%) nas primeiras 24 horas.

A gravidade dos efeitos gastrointestinais encontrada foi apenas destacada quando o seu grau era 3 ou superior, de acordo com o descrito na literatura. Em todas as sessões acompanhadas ocorreu apenas um relato de toxicidade gastrointestinal classificada como

de grau 3 (2,04%), não havendo relatos de toxicidade de grau 4 ou grau 5 resultando na morte do animal. Nos 20 animais com efeitos gastrointestinais, verificou-se uma frequência de toxicidade gastrointestinal de grau 3 ou superior, de 5%, valor significativamente inferior ao obtido por Tomiyasu e colaboradores (2010) de 17,5% dos animais.

Relativamente à nefrotoxicidade, esta está normalmente associada a vários dos fármacos utilizados neste estudo. No entanto, apenas um animal apresentou azotémia. A administração de doxorrubicina em gatos está frequentemente ligada à nefrotoxicidade, contudo, em nenhuma das 9 sessões realizadas em 4 gatos foram encontrados valores analíticos compatíveis com azotémia. O'Keefe e colaboradores (1993), descreveram efeitos nefrotóxicos da doxorrubicina com presença de sinais clínicos, em 33,3% dos gatos. Após exames histopatológicos foram, no entanto, descritas lesões em 100% dos animais.

Uma vez que, este estudo, foi realizado num intervalo temporal previamente definido, não foi possível acompanhar os protocolos na sua totalidade. O facto de não ter sido realizado um seguimento clínico a médio ou longo prazo não permite retirar conclusões relativamente à natureza crónica ou cumulativa de muitos dos efeitos adversos descritos, nomeadamente no caso de efeitos cumulativos da doxorrubicina quer cardíacos, quer renais. Assim, o facto de não ter sido descrita nefrotoxicidade aguda em gatos não significa que estes mesmos doentes não possam ter vindo a desenvolver insuficiência renal. De igual modo, o facto de a cardiotoxicidade ser frequentemente resultado de um efeito cumulativo, aliado à dificuldade de diagnóstico e ao aparecimento tardio de sinais clínicos cardíacos, torna possível a presença neste estudo de um subdiagnóstico de efeitos adversos cardíacos. Num estudo realizado por Sorenmo e colaboradores (2004), 20 cães, em tratamento com doses elevadas de doxorrubicina, completaram os respetivos protocolos sem presença de alterações cardíacas clínicas ou ecográficas. No entanto, dos 11 cães em que foi possível realizar exames histopatológicos, 7 apresentaram lesões cardíacas compatíveis com cardiotoxicidade por doxorrubicina.

A ocorrência de necrose perivascular é resultado do extravasamento de fármacos ou de administração perivascular, estando assim a sua frequência como efeito adverso relacionada com o operador e com potenciais erros de administração. Neste estudo não houve relato ou observação de necrose perivascular em todas as sessões acompanhadas.

Dos parâmetros de qualidade de vida avaliados pelos proprietários, verificou-se cansaço em 45,7% dos cães e 57,1% dos gatos e desconforto/dor em 14,3% dos cães e 35,71% dos gatos. De igual modo, num estudo por Bowles e colaboradores (2010), 53,44% dos proprietários dos animais relataram cansaço ou letargia como efeitos adversos.

Calculou-se também um índice médio de atividade de 3,65 (1-5) em cães e 3,9 (1-5) em gatos e de “disposição” 3,79 (1-5) em cães e 3,78 (1-5) em gatos. Em 2008 Tzannes e colaboradores após a realização de um questionário aos proprietários de gatos em tratamento, obtiveram valores médios de qualidade de vida de 6,3 (1-10). Já Bowles e

colaboradores (2010) obtiveram valores médios de qualidade de vida previamente ao diagnóstico de doença de 9,3 em 10, previamente ao início do tratamento de 6,4 em 10 assim como de 7,9 em 10 na fase considerada pelos proprietários como melhor e de 5,3 em 10 na considerada pior fase do tratamento.

Na apreciação do estado geral 51,02% dos animais encontraram-se estável e 40,82% melhor após sessão de quimioterápica. Bowles e colaboradores (2010) referiram frequências de 66,67% dos animais com valores de qualidade de vida atribuídos a melhorar, comparando a melhor fase do tratamento com antes do início do mesmo, e 18,52% dos valores estáveis. No entanto, no mesmo estudo, apenas 29,63% e 11,11% dos proprietários consideraram o seu animal melhor ou estável, respetivamente, comparando a pior fase do tratamento com antes do início do mesmo. Teria sido útil a obtenção de índices de qualidade de vida similares para este trabalho, permitindo a comparação dos valores obtidos durante o tratamento com os considerados normais para o animal, assim como com os obtidos após diagnóstico de doença oncológica.

A avaliação de qualidade de vida em doentes oncológicos é essencial mas não é clara. Parte desta dificuldade centra-se na interpretação de comportamentos e sintomas de uma espécie diferente (Lynch, et al. 2011). Um pouco à semelhança dos doentes oncológicos de pediatria, vários autores recomendam que esta avaliação seja feita pela pessoa com o maior grau afetivo ao animal (Wojciechowska & Hewson, 2005). Neste trabalho, este critério foi cumprido em todos os sujeitos inquiridos. A medição de qualidade de vida é particularmente importante nos tratamentos paliativos cujo objetivo é melhorar a qualidade de vida na impossibilidade de cura (de Boer, et al., 2004). O recurso a questionários é uma prática comum na monitorização de efeitos adversos em doentes em tratamento com quimioterápicos (Brearley, Clements, & Molassiotis, 2008).

Para este projeto, teria sido útil juntar ao questionário questões que avaliassem o documento em si e a sua utilidade, à semelhança de Lynch e colaboradores (2011) que, após inquirirem acerca de 10 qualidades essenciais à qualidade de vida, questionaram também os donos acerca das características do inquérito em si e da reflexão na qualidade de vida do seu animal. Estes autores verificaram que 98% dos inquiridos acharam que os assuntos questionados refletiam a qualidade de vida do seu animal.

Neste trabalho foram avaliados parâmetros de qualidade de vida e presença de efeitos adversos com uma classificação adaptada do documento Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) do Veterinary Co-operative Oncology Group (VCOG) em 2004. Esta classificação foi desenvolvida com o objetivo de padronizar e evidenciar os achados clínicos após quimioterapia em cães e gatos (Veterinary Co-operative Oncology Group, 2004)

Vários especialistas em oncologia consideraram como principais parâmetros de qualidade de vida a “Disposição”, o Estado Mental, Dor, Appetite, Higiene, Consumo de



Água/hidratação, Mobilidade e Saúde no Geral (Lynch et al., 2011). Os inquiridos que participaram no estudo de Lynch e colaboradores (2011) descreveram também como parâmetros de avaliação de qualidade de vida: inquietação, tosse, alterações na preensão de alimentos, polidipsia, polifagia, incapacidade de saltar, aumento do esforço respiratório, apetite caprichoso, claudicação, poliúria, disúria, perda ou ganho de peso e dificuldade em administrar medicação. A maioria destes parâmetros foi considerada no questionário que serviu de base ao presente trabalho.

Embora a classificação de efeitos secundários de acordo com a sua gravidade seja útil, persiste a ausência de um método único na avaliação de efeitos adversos tanto no Homem como na Medicina Veterinária (Malone et al., 2011). Esta lacuna tem como consequências a avaliação incorreta de toxicidade em ensaios clínicos, as desnecessárias reduções de dose que possam comprometer o sucesso terapêutico ou a insuficiente alteração de doses dos protocolos quimioterápicos e potencial risco da segurança do doente (Malone et al., 2011). O tipo de questionário utilizado difere na recolha de informação, influenciando consideravelmente a frequência reportada de efeitos adversos. No estudo de Malone e colaboradores (2011) registaram-se divergências entre o uso de um questionário aberto e de um questionário detalhado usando o sistema de classificação da VCOG em 123 pares de inquiridos. Estes autores verificaram que os dados obtidos através do uso de questionário aberto simples originam classificações de grau inferior de efeitos adversos. A subvalorização de efeitos adversos tem graves consequências em doentes oncológicos. Pode também por em risco os ensaios de novos fármacos, pois estão altamente dependentes da descrição de efeitos adversos. Em alguns casos, o questionário aberto também originou sobrevalorização de alguns efeitos secundários. Nestas situações e tendo em conta a premissa da maximização da dosagem quimioterápica, estes resultados podem conduzir a um ineficiente controlo da neoplasia por redução de dosagem (Malone et al., 2011). Relativamente aos questionários detalhados, estes podem originar uma maior frequência de graus mais graves de efeitos adversos, não por incitarem uma classificação superior, mas por serem objetivos e não arbitrários. Ou seja, não dependem da atribuição de grau por um investigador com base numa descrição, como é o caso nos questionários abertos (Malone et al., 2011).

Em ambos inquéritos abertos e detalhados e usando o sistema de classificação VCOG-CTCAE pode ser difícil atribuir graus de gravidade de efeitos adversos, como seja a diarreia e o vômito, uma vez que, ainda existem parâmetros que podem ser melhorados como a duração dos episódios de diarreia. Relativamente ao vômito, não é bem explícito o que é considerado um episódio, se se trata de um único ato ou um conjunto, sendo a sua classificação baseada sobretudo no número de episódios (de la Puente-Redondo et al., 2008). Em suma, os métodos de recolha de dados relacionados com efeitos adversos devem ser padronizados e as classificações de gravidade dos efeitos adversos devem ser revistas e clarificadas.

O inquérito utilizado neste trabalho é considerado detalhado, sem questões abertas. Este tipo de questionário é suportado por vários autores para avaliação de efeitos adversos em doentes oncológicos (Malone et al., 2011). Este deverá basear-se na classificação em graus da VCOG-CTCAE permitindo uma abordagem mais direta, consistente na recolha de dados e na avaliação de efeitos adversos assim como na gestão dos tratamentos (Malone et al., 2011).

O uso deste tipo de questionários tem também como objetivo desmistificar que o tratamento quimioterápico em animais é sinónimo de dor e desconforto. Cerca de 89,9% dos donos de animais a fazerem quimioterapia consideram o tratamento benéfico, tanto para os seus animais como para os animais em companhia no geral. Mesmo quando confrontados com a morte do próprio animal, 75% dos donos consideraram inestimável o tempo e a qualidade de vida extra que a quimioterapia proporcionou. Neste campo, o retorno positivo dado pelos donos sugere que esta terapia é recompensadora e relevante em clínica de pequenos animais (Bronden et al., 2003).

## **XI. CONCLUSÃO**

A incidência crescente de neoplasias aliada ao aumento da longevidade dos animais instigou o desenvolvimento de modalidades terapêuticas no âmbito da oncologia veterinária. A disponibilidade de tratamentos e a partilha de informação atual sobre a doença oncológica têm vindo a gerar um empenho progressivo por parte dos donos em tratar os seus animais com o intuito de melhorar a qualidade de vida durante o tempo de sobrevivência. A quimioterapia é um tratamento disponível altamente intensivo com risco de morbilidades associado e um balanço ténue entre qualidade de vida e a longevidade.

Neste trabalho avaliaram-se e caracterizaram-se os efeitos secundários ocorridos após 49 sessões de quimioterapia em cães e gatos. Registou-se a ocorrência de 50,18% de efeitos adversos à quimioterapia, porém, muitos destes episódios retratam sintomas como episódios singulares de diarreia e vômito ou presença de anemia ligeira. Quanto à sua gravidade apenas em 2% das sessões os doentes necessitaram de hospitalização devido a efeitos adversos resultantes de quimioterapia. Estes resultados pretendem desmistificar e reforçar o uso ponderado de compostos quimioterápicos para tratamento de neoplasias em cães e gatos.

Pretendeu-se também com este estudo enfatizar o papel preponderante do proprietário na avaliação da qualidade de vida dos seus animais com doença oncológica. Estes têm um papel decisivo nesta introspeção, pois são eles os melhores juízes, devido ao seu grau afetivo, na interpretação de comportamentos e sintomas de uma espécie diferente.

O uso de questionários detalhados para avaliação de efeitos adversos devidos à quimioterapia e de qualidade de vida do doente oncológico é assim considerado essencial, quando se pretende dar um melhores cuidados aos doentes e melhor apoio aos proprietários. Neste âmbito, a Oncologia Veterinária ainda requer um documento único universal realizado por especialistas Oncológicos que possa ser adaptado por todos os médicos veterinários à escala mundial. A informação obtida nestes inquéritos melhora a comunicação entre médicos veterinários de primeira opinião e centros de referência e auxilia na tomada de decisão em casos de pior prognóstico, facilita a atribuição de prognóstico, avalia o impacto de novos fármacos em ensaios clínicos, e por fim, melhora a relação clínico-dono e os cuidados do médico veterinário ao doente oncológico.

## XII. BIBLIOGRAFIA

- Altman, A. (2001). Acute tumor lysis syndrome. . *Seminars in Oncology* , 28: 3–8.
- Arany, I., & Safirstein, R. (2003). Cisplatin nephrotoxicity. *Seminars in Nephrology* , 23 (5):460-464.
- Argyle, D., Brearley, M., Turek, M., & Roberts, L. (2008). Cancer Treatment Modalities. In D. Argyle, M. Brearley, & M. Turek, *Decision Making in Small Animal Oncology* (pp. 69-128). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Bailey, D., Rassnick, K., Erb, H., Dykes, N., Hoopes, P., & Page, R. (2004). Effect of glomerular filtration rate on clearance and myelotoxicity of carboplatin in cats with tumors. *American Journal of Veterinary Research* , 65 (11):1502–1507.
- Banco, B., Grieco, V., Servida, F., & Giudice, C. (2011). Sudden Death in A Dog After Doxorubicin Therapy. *Veterinary Pathology* , 48 (5) 1035-1037.
- Barabas, K., Milner, R., Lurie, D., & Adin, C. (2008). Cisplatin: A review of toxicities and therapeutic applications. *Veterinary and Comparative Oncology* , 6 (1): 1-18.
- Berghmans, T., Paesmans, M., Lafitte, J., Mascaux, C., Meert, A., Jacquy, C., et al. (2002). Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Supportive Care in Cancer* , 10(3):181–188.
- Bertelli, G., Gozza, A., Forno, G., Vidili, M., Silvestro, S., Venturini, M., et al. (1995). Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *Journal of Clinical Oncology* , 13(11): 2851-2855.
- Best, M., & Fry, D. (2013). Incidence of sterile hemorrhagic cystitis in dogs receiving cyclophosphamide orally for three days without concurrent furosemide as part of a chemotherapeutic treatment for lymphoma: 57 cases (2007–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 243(7): 1025-1029.
- Billingham, M. E., Mason, J. W., Bristow, M. R., & Daniels, J. R. (1978). Anthracycline Cardiomyopathy Monitored By Morphologic Changes. *Cancer Treatment Reports* , 62: 865-872.
- Bowles, D., Robson, M., Galloway, P., & Walker, L. (2010). Owners' perception of carboplatin in conjunction with other palliative treatments for cancer therapy. *Journal of Small Animal Practice* , 51: 104–112.
- Brearley, S., Clements, C., & Molassiotis, A. (2008). A review of patient self-report tools for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Supportive care in cancer* , 16: 1213–1229.
- Britton, B. M., Kelleher, M. E., Gregor, T. P., & Sorenmo, K. (2012). Evaluation of factors associated with prolonged hospital stay and outcome of febrile neutropenic patients receiving chemotherapy: 70 cases (1997–2010). *Veterinary and Comparative Oncology* , 12(4): 266–276.
- Bronden, L., Rutteman, G., Flagstad, A., & Teske, E. (2003). Study of dog and cat owners' perceptions of medical treatment for cancer. *Veterinary Record* , 152: 77-80.
- Bronden, L., Flagstad, A., & Kristensen, A. (2007). Veterinary cancer registries in companion animal cancer: a review. *Veterinary and Comparative Oncology* , 5. 3 , 133-144.

- Bronden, L., Nielsen, S., Toft, N., & Kristensen, A. (2010). Data from the Danish Veterinary Cancer Registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark. *Veterinary Record* 166 , 586-590.
- Bronson, R. (1982). Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. *American Journal of Veterinary Research* 43, 11 , 2057-2059.
- Bukowski, J., & Wartenberg, D. (1997). An alternative approach for investigating the carcinogenicity of indoor air pollution: pets as sentinels of environmental cancer risk. *Environmental Health Perspectives* 105 , 1312-1319.
- Calia, C., Hohenhaus, A., Fox, P., & Meleo, K. (1996). Acute Tumor Lysis Syndrome in a Cat With Lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 10(6): 409-411.
- Charney, S., Bergman, P., & Hohenhaus, A. (2003). Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furosemide: 216 cases (1990–1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 222 (10):1388–1393.
- Charney, S., Bergman, P., McKnight, J., Farrelly, J., Novosad, C., Leibman, N., et al. (2005). Evaluation of intracavitary mitoxantrone and carboplatin for treatment of carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma, with or without malignant effusions: A retrospective analysis of 12 cases (1997-2002). *Veterinary Comparative Oncology* , 3(4): 171-181.
- Christiansen, S., & Autschbach, R. (2006). Doxorubicin in experimental and clinical heart failure. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* , 30 (4) 611- 616.
- Chu, E., & DeVita, V. (2005). Principles of medical oncology. In V. DeVita, S. Hellman, & S. Rosenberg, *DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology* (7ª Edição ed.). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Coppoc, G.L. (2009). Chemotherapy of neoplastic diseases. In Riviere, J., & Papich, M. (eds.) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (9<sup>th</sup> ed.)(pp 1205-1231). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Couto, C. (2009). Oncology. In R. Nelson, & C. Couto, *Small Animal Internal Medicine* (pp. 1209-1280). Missouri: Mosby Elsevier.
- Cox, P. (1979). Cyclophosphamide cystitis - identification of acrolein as the causative agent. *Biochemical Pharmacology* , 28(13): 245-249.
- Craig, L. (2001). Causes of death in dogs according to breed: A necropsy survey of five breeds. *Journal of the American Hospital Association* 37 , 438-443.
- Crow, S., Theilen, G., Madewell, B., Weller, R., & Henness, A. (1977). Cyclophosphamide-induced cystitis in the dog and cat. *Jornal of the American Veterinary Medical Association* , 171 (3): 259-262.
- Cuddon, P. (2002). Acquired canine peripheral neuropathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* , 32(1): 207-248.
- Davis, D., Donovan, M., Herberman, R., Gaynor, M., Axelrod, D., Larebeke, N., et al. (2007). The need to develop centers for environmental oncology. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 61 , 614-622.

- de Boer, A., van Lanschot, J., Stalmeier, P., van Sandick, J., Hulscher, J., de Haes, J., et al. (2004). Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Quality of Life Research* , 13(2): 311-320.
- de la Puente-Redondo, V., Tilt, N., Rowan, T., & Clemence, R. (2007). Efficacy of maropitant for treatment and prevention of emesis caused by intravenous infusion of cisplatin in dogs. *American Journal of Veterinary Research* , 68(1): 48-56.
- Delaney, S. (2006). Management of Anorexia in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* , 36: 1243–1249.
- Dobson, J., Samuel, S., Milstein, H., Rogers, K., & Wood, J. (2002). Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *Journal of Small Animal Practice* 43 , 240-246.
- Dobson, J., & Lascelles, B. (2011). *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (Third Edition ed.). Gloucester: BSAVA.
- Dorr, R., & Albert, D. (1985). Vinca alkaloid skin toxicity: antidote and drug disposition studies in the mouse. *Journal of the Natural Cancer Institute* , 74 (1): 113–120.
- Dorr, R., Dordal, M., Koenig, L., Taylor, C., & McCloskey, T. (1989). High levels doxorubicin in the tissues of a patient experiencing extravasation during a 4-day infusion. *Cancer* , 64(12): 2462–2464.
- Egenvall, A., Bonnett, B., Hedhammar, A., & Olson, P. (2005). Mortality in over 350000 Insured Swedish Dogs from 1995-2000: II. Breed- Specific Age and Survival Patterns and Relative Risk of Causes of Death. *Acta Veterinaria Scandinavica* 46 , 121-136.
- Ehrhart, N., & Culp, W. (2012). Principles of Surgical Oncology. In S. Kudnig, & B. Séguin, *Veterinary Surgical Oncology* (pp. 1-13). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Ener, R., Meglathery, S., & Styler, M. (2004). Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Annals of Oncology* , 15: 858–862.
- Falck, K., Grohn, P., Sorsa, M., Vainio, H., Heinonen, E., & Holsti, L. (1979). Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* , 1(8128): 1250–1251.
- Fitzpatrick, W. M., Dervisis, N. G., & Kitchell, B. E. (2010). Safety of Concurrent Administration of Dexrazoxane and Doxorubicin in the Canine Cancer Patient. *Veterinary and Comparative Oncology* , 8 (4) 273-282.
- Fleming, J., Creevy, K., & Promislow, D. (2011). Mortality in North American Dogs from 1984 to 2004: An Investigation into Age-, Size-, and Breed-Related Causes of Death. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25 , 187-198.
- Fowler, M. M., Jesty, S. A., Gompf, R. E., & Johns, S. M. (2013). ECG of the Month. *Journal of the American Veterinary Medicine Association* , 243(1) 52-54.
- Frimberger, A. (2005). Principles of Chemotherapy. In S. Ettinger, & E. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (6ª Edição ed., pp. 708-712). Missouri: Blackwell Saunders.
- Garrett, L., Thamm, D., Chun, R., Dudley, R., & Vail, D. (2002). Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 16(6): 704-709.

- Gillings, S. L., Johnson, J., Fulmer, A., & Hauck, M. L. (2009). Effect Of A 1-Hour IV Infusion Of Doxorubicin On The Development Of Cardiotoxicity In Dogs Has Evaluated By Electrocardiography and Echocardiography. *Veterinary Therapeutics* , 10 (1-2) 46-58.
- Goldie, J., & Coldman, A. (1979). A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treatment Reports* , 63(11-12):1727-1733 .
- Goodfellow, M. (2013). Managment of commonly encountered feline cancers. In A. Harvey, & S. Tasker, *BSAVA Manual of Feline Practice: A Foundation Manual* (pp. 461-471). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Gorman, L., & Jeffrey, N. (2013). Intracavitary and intralesional chemotherapy in dogs and cats. *Veterinary Medicine* , 108(3): 114,116,118-120.
- Hahn, K. A. (2002). *Veterinary Oncology*. Woburn: Butterworth–Heinemann.
- Hansen, K., & Khanna, C. (2004). Spontaneous and genetically engineered animal models: use in preclinical cancer drug development. *European Journal of Cancer* 40 , 858-880.
- Harwood, K., & Gonin, R. (1994). hort term vs. long term local cooling after doxorubicin extravasation: an ECOG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* , 13: 1544.
- Henry, C., & Higginbotham, M. (2010). *Cancer Managment in Small Animal Practice*. Missouri: Saunders Elsevier.
- Hershman, D., Neugut, A., Jacobson, J., Wang, J., Tsai, W., McBride, R., et al. (2007). Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Following Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factors During Breast Cancer Adjuvant Chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute* , 99: 196–205.
- Hesketh, P. (2008). Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *The New England Journal of Medicine* , 358: 2482-2494.
- Hickman, M., Cox, S., Mahabir, S., Miskell, C., Lin, J., Bunger, A., et al. (2008). Safety, pharmacokinetics and use of the novel NK-1 receptor antagonist maropitant (Cerenia™) for the prevention of emesis and motion sickness in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* , 31(3): 220-229.
- Hill, D., Kirk, M., & Struck, R. (1975). Microsomal Metabolism of Nitrosoureas. *Cancer Research* , 35: 296-301.
- Iliopoulou, M., Kitchell, B., & Yuzbasiyan-Gurkan, V. (2013). Development of a survey instrument to assess health-related quality of life in small animal cancer patients treated with chemotherapy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 242(12): 1679-1687.
- Jacobs, C., Kalman, S., Tretton, M., & Weiner, M. (1980). Renal handling of Cis-Dichlorodiammineplatinum (II) in rat kidney and liver. *Toxicology and Applied Farmacology* , 55: 245-252.
- Jaggi, A., Jain, V., & Singh, N. (2011). Animal models of neuropathic pain. *Fundamental and Clinical Pharmacology* , 25(1): 1-28.
- Janssens, T., Brouwers, E., de Vos, J., de Vries, N., Schellens, J., & Beijnen, J. (2015). Determination of platinum surface contamination in veterinary and human oncology centres using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Veterinary Comparative Oncology* , 13(3): 305-313.

- Kent, M. (2013). Cats and Chemotherapy: Treat as "small dogs" at your peril. *Journal of Feline Medicine and Surgery* , 15; 419–424.
- Khan, S., Ramwani, J., & O'Brien, P. (1992). Hepatocyte toxicity of mechlorethamine and other alkylating anticancer drugs: Role of lipid peroxidation. *Biochemical Pharmacology* , 43(9): 1963-1967.
- Kirkness, E., Bafna, V., Halpern, A. L., Remington, K., Rusch, D., Delcher, A., et al. (2003). The dog genome: Survey Sequencing and Comparative Analysis. *Science* 301 , 1898-1903.
- Kisseberth, W., Vail, D., Yaissle, J., Jeglum, K., Couto, C., Ward, H., et al. (2008). Phase I Clinical Evaluation of Carboplatin in Tumor-Bearing Cats: A Veterinary Cooperative Oncology Group Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 22: 83–88.
- Klahn, S. (2014). Chemotherapy safety in clinical veterinary oncology. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* , 44(5): 941-963.
- Knapp, D., Richardson, R., DeNicola, D., Long, G., & Blevins, W. (1987). Cisplatin toxicity in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 1(1): 29-35.
- Knobloch, A., Mohring, S., Eberle, N., Nolte, I., Hamscher, G., & Simon, D. (2010). Cytotoxic drug residues in urine of dogs receiving anticancer chemotherapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 24(2): 384–390.
- Kristal, O., Rassnick, K., Gliatto, J., Northrup, N., Chretien, J., Morrison-Collister, K., et al. (2004). Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 18(1): 75–80.
- Kroemer, G., & Reed, J. (2000). Mitochondrial control of cell death. *Nature Medicine* , 6(5): 531-519.
- Krugman, L., Bryan, J., Mealey, K., & Chen, A. (2002). Vincristine-induced central neurotoxicity in a collie homozygous for the ABCB1 $\Delta$  mutation. *Journal of Small Animal Practice* , 53(3): 185-187.
- Laberke, S., Zenker, I., & Hirschberger, J. (2014). Mesna and furosemide for prevention of cyclophosphamide-induced sterile haemorrhagic cystitis in dogs--a retrospective study. *The Veterinary Record* , 174(10): 250.
- Laing, E., & Carter, R. (1988). Acute tumor lysis syndrome following treatment of canine lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association* , 24: 691–696.
- Lana, S., U'ren, L., Plaza, S., Elmslie, R., Gustafson, D., Morley, P., et al. (2007). Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 21 (4): 764-769.
- Langer, S., Sehested, M., & Jensen, P. (2000). Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. *Clinical Cancer Research* , 6: 3680-3686.
- Laquerriere, A., Raguenez-Viotte, G., Paraire, M., Bizzari, J., Paresy, M., Fillastre, J., et al. (1991). Nitrosoureas lomustine, carmustine and fotemustine induced hepatotoxic perturbations in rats: biochemical, morphological and flow cytometry studies. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* , 27(5): 630-638.
- Leo, C., Stell, A., Borrego, J., Merlo, E., Ruess-Melzer, K., & Lara-Garcia, A. (2014). Evaluation of low-dose metronomic (LDM) cyclophosphamide toxicity in cats with malignant neoplasia. *Journal of Feline Medicine and Surgery* , 16 (8): 671-678.



- Levi, J., Jacobs, C., Kalman, S., McTigue, M., & Weiner, M. (1980). Mechanism of Cis-platinum nephrotoxicity: I. Effects of sulfhydryl groups in rat kidneys. *Journal Of Pharmacology and Experimental Therapeutics* , 213(3): 545-550.
- Longley, D., & Johnston, P. (2005). Molecular mechanisms of drug resistance. *Journal of Pathology* , 205(2): 275–292.
- Ludwig, T., Riethmüller, C., Gekle, M., Schwerdt, G., & Oberleithener, H. (2004). Nephrotoxicity of platinum complexes is related to basolateral organic cation transport. *Kidney International* , 66(1): 196-202.
- Lynch, S., Savary-Bataille, K., Leeuw, B., & Argyle, D. (2011). Development of a questionnaire assessing health-related quality-of-life in dogs and cats with cancer. *Veterinary and Comparative Oncology* , 9(3): 172–182.
- Malone, E., Rassnick, K., Bailey, D., Kiselow, M., & Erb, H. (2011). Comparison of two questionnaires to assess gastrointestinal toxicity in dogs and cats treated with chemotherapy. *Veterinary and Comparative Oncology* , 9(3): 225-231.
- Martins, B., Martins, G., Horta, R., Torres, B., Branco, S., & Lavallo, G. (2014). Sensory-Motor Neuropathy Due to Vincristine Treatment in a dog. *Acta Scientiae Veterinariae* , 42(1): 1-4.
- Mason, J. W., Bristow, M. R., Billingham, M. E., & Daniels, J. R. (1978). Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treatment Reports* , 62: 857-864.
- Mauldin, G., Fox, P. R., Patnaik, A. K., Bond, B. R., Mooney, S. C., & Matus, R. E. (1992). Doxorubicin-induced cardiotoxicosis. Clinical features in 32 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 6 (2) 82-88.
- Mealey, K., Northrup, N., & Bentjen, S. (2003). Increased toxicity of P-glycoprotein-substrate chemotherapeutic agents in a dog with the MDR1 deletion mutation associated with ivermectin sensitivity. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 223: 1453-1455.
- Mellanby, R., Herrtage, M., & Dobson, J. (2003). Owners' assessments of their dog's quality of life during palliative chemotherapy for lymphoma. *Journal of Small Animal Practice* , 44: 100–103.
- Merlo, D., Rossi, L., Pellegrino, C., Ceppi, M., Cardellino, U., Capurro, C., et al. (2008). Cancer Incidence in Pet Dogs: Findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22 , 976-984.
- Moore, A., London, C., Wood, C., Williams, L., Cotter, S., L'Heureux, D., et al. (1999). Lomustine (CCNU) for the Treatment of Resistant Lymphoma in Dogs. *J Vet Intern Med* , 13: 395–398.
- Morris, J., & Dobson, J. (2001). *Small Animal Oncology*. Londres: Blackwell Science.
- Mutsaers, A., Widmer, W., & Knapp, D. (2003). Canine transitional cell carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 17(2): 136-144.
- Mylonakis, M., Koutinas, A., Papaioannou, N., & Lekkas, S. (2007). Acute tumour lysis syndrome in a dog with B-Cell multicentric lymphoma. *Australian Veterinary Journal* , 85: 206–208.

- Nodtvedt, A., Berke, O., Bonnett, B., & Bronden, L. (2011). Current status of canine cancer registration - report from an international workshop. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10. 2 , 95-101.
- North, S., & Banks, T. (2009). *Introduction to Small Animal Oncology*. Londres: Saunders Elsevier.
- Ogilvie, G. K. (2001). Cancer Treatment-Induced Congestive Heart Failure. In W. E. Wingfield, *Veterinary Emergency Medicine Secrets* (pp. 252-257). Philadelphia, USA: Hanley & Belfus, INC.
- Ogilvie, G., Straw, R., Jameson, V., Walters, L., Lafferty, M., Powers, B., et al. (1993). Prevalence of nephrotoxicosis associated with a four hour saline solution diuresis protocol for the administration of cisplatin to dogs with naturally developing neoplasms. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 202(11):1845-1848 .
- Oishi, N., Talaska, A., & Schacht, J. (2012). Ototoxicity in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* , 42(6): 1259-1271.
- Okeda, R., Shibutani, M., Matsuo, T., & Kuroiwa, T. (1988). Subacute neurotoxicity of 5-fluorouracil and its derivative, carmofur, in cats. *Acta Pathologica Japonica* , 38(10):1255-1266.
- O'Keefe, D. A., Sisson, D. D., Gelberg, H. B., Schaeffer, D. J., & Krawiec, D. R. (1993). Systemic Toxicity Associated with Doxorubicin Administration in Cats. *Journal Of Veterinary Internal Medicine* , 7 (5) 309-317.
- Olgivie, G., Krawiec, D., Gelberg, H., Twardock, A., Reschke, R., & Richardson, B. (1988). Evaluation of a short-term saline diureses protocol for the administration of cisplatin. *American Journal of Veterinary Research* , 49(7):1076-1078.
- Olgivie, G., Straw, R., Jameson, V., Walters, L., Lafferty, M., Powers, B., et al. (1993). Prevalence of nephrotoxicosis associated with a 4-hour saline solution diuresis protocol for the administration of cisplatin to dogs with naturally developing neoplasm. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 202(11): 1845-1848.
- Paoloni, M., & Khanna, C. (2008). Translation of the new cancer treatments from pet dogs to humans. *Nature Reviews Cancer* 8 , 147-156.
- Peterson, J., Couto, C., Hammer, A., & Ayl, R. (1992). Acute sterile hemorrhagic cystitis after a single intravenous administration of cyclophosphamide in three dogs. *Journal of the American Veterinay Medical Association* , 201 (10): 1572-1574.
- Poirier, V., Hershey, A., Burgess, K., Phillips, B., Turek, M., Forrest, L., et al. (2004). Efficacy and Toxicity of Paclitaxel (Taxol) for the Treatment of Canine Malignant Tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 18: 219–222.
- Price, G., & Frazier, D. (1988). Use of body surface area (BSA)–based dosages to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: I. Potential problems with current BSA formulae. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 12(4): 267-271.
- Quasthoff, S., & Hartung, H. (2002). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Neurology* , 249: 9-17.
- Rašković, A., Stilinović, N., Kolarović, J., Vasović, V., Vukmirovic, S., & Mikov, M. (2011). The Protective Effects of Silymarin against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity and Hepatotoxicity in Rats. *Molecules* , 16 8601-8613.

- Ratterree, W., Gieger, T., Pariaut, R., Saelinger, C., & Strickland, K. (2012). Value of Echocardiography and Electrocardiography as Screening Tools Prior to Doxorubicin Administration. *Journal Of The American Animal Hospital Association* , 48: 89-96.
- Reiman, R., Mauldin, G., & Mauldin, G. (2008). A comparison of toxicity of two dosing schemes for doxorubicin in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* , 10 (4): 324-331.
- Richardson, G., & Dobish, R. (2007). Chemotherapy induced diarrhea. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* , 13: 181–198.
- Rowell, J., McCarthy, D., & Alvarez, C. (2011). Dog models of naturally occurring cancer. *Trends in Molecular Medicine* 17-7 .
- Saba, C., Hafeman, S., Vail, D., & Thamm, D. (2009). Combination Chemotherapy with Continuous L-Asparaginase, Lomustine, and Prednisone for Relapsed Canine Lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 23: 1058–1063.
- Safirstein, R., Miller, P., & Guttenplan, J. (1984). Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney International* , 25(5): 753-758.
- Safirstein, R., Winston, J., Moel, D., Dikman, S., & Guttenplan, J. (1987). Cisplatin Nephrotoxicity: Insights into Mechanism. *International Journal of Andrology* , 10(1): 325-346.
- Salvado, I. (2010). *Estudo Retrospectivo das Neoplasias em Canídeos e Felídeos domésticos, analisados pelo laboratório de anatomia patológica da faculdade de medicina veterinária da universidade técnica de Lisboa, no período compreendido entre 2000 e 2009. Lisboa* Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Universidade de Lisboa.
- Schumer, M., Colombell, M., Sawczuk, I., Gobe, G., Connor, J., O'Toole, K., et al. (1992). Morphologic, Biochemical, and Molecular evidence of apoptosis during the reperfused phase after brief periods of renal ischemia. *American Journal of Pathology* , 140 (4): 831-838.
- Selting, K. A., Lana, S. E., Ogilvie, G. K., Olmstead, A., Mykles, D. L., Bright, J., et al. (2004). Cardiac Troponin I in Canine Patients with Lymphoma and Osteosarcoma Receiving Doxorubicin: Comparison with Clinical Heart Disease in a Retrospective Analysis. *Veterinary and Comparative Oncology* , 23 142-156.
- Shapira, J., Gotfried, M., Lisher, M., & Ravid, M. (1990). Reduced cardiotoxicity of Doxorubicin by a 6-Hour Infusion Regimen: a Prospective Randomized Evaluation. *Cancer* , 65 870-873.
- Skorupski, K., Hammond, G., Irish, A., Kent, M., Guerrero, T., Rodriguez, C., et al. (2011). Prospective Randomized Clinical Trial Assessing the Efficacy of Denamarin for Prevention of CCNU-Induced Hepatopathy in Tumor-Bearing Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 25(4): 838–845.
- Slater, M., Barton, C., Rogers, K., Peterson, J., Harris, C., & Wallace, K. (1996). Factors affecting treatment decisions and satisfaction of owners of cats with cancer. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 208(8): 1248-1252.
- Sorenmo, K., Baez, J., Clifford, C., Mauldin, E., Overley, B., Skorupski, K., et al. (2004). Efficacy and Toxicity of a Dose-Intensified Doxorubicin Protocol in Canine Hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 18: 209–213.
- Spugnini, E. (2002). Use of hyaluronidase for the treatment of extravasation of chemotherapeutic agents in six dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 221(10):1419-1420,1437-1440.

- Takemura, G., & Fujiwara, H. (2007). Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog CardiovascDis* 49:330–352, 2007. , 49: 330-352.
- Taylor, S., Goodfellow, M., Browne, W., Walding, B., Murphy, S., Tzannes, S., et al. (2009). Feline extranodal lymphoma: response to chemotherapy and survival in 110 cats. *Journal of Small Animal Practice* , 50(11): 584–592.
- Thamm, D., & Vail, D. (2007). Aftershocks of Cancer Chemotherapy: Managing Adverse Effects. *Journal of the American Animal Hospital Association* , 43: 1-7.
- Tomiyasu, H., Takahashi, M., Fujino, Y., Ohno, K., & Tsujimoto, H. (2010). Gastrointestinal and hematologic adverse events after administration of vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin in dogs with lymphoma that underwent a combination multidrug chemotherapy protocol. *Journal of Veterinary Medical Science* , 72 (11): 1391-1397.
- Tzannes, S., Hammond, M., Murphy, S., Sparkes, A., & Blackwood, L. (2008). Owners 'perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery* , 10: 73-81.
- Undevia, S., Gomez-Abuin, G., & Ratain, M. (2005). Pharmacokinetic variability of anticancer agents. *Nature Reviews. Cancer* , 5(6): 447-458.
- Vail, D., & MacEwen, E. (2000). Spontaneously Occurring Tumors of Companion Animals as Models for Human Cancer. *Cancer Investigation*, 18(8) , 781-792.
- Vail, D. (2009). Supporting the Veterinary Cancer Patient on Chemotherapy: Neutropenia and Gastrointestinal Toxicity. *Topics in Companion Animal Medicine* , 24(3): 122-129.
- van de Wetering, M., de Witte, M., Kremer, L., Offringa, M., Scholten, R., & Caron, H. (2005). Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: A systematic review of randomised controlled trials. *European Journal of Cancer* , 41: 1372–1382.
- Vascellari, M., Baioni, E., Ru, G., Carminato, A., & Mutinelli, F. (2009). Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Veterinary Research* , 39-48.
- Venable, R., Saba, C., Endicott, M., & Northrup, N. (2012). Dexrazoxane treatment of doxorubicin extravasation injury in four dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 240(3): 304-307.
- Veterinary Co-operative Oncology Group, V. (2004). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). *Veterinary and Comparative Oncology* , 2(4): 194–213.
- Vickery, K., & Thamm, D. (2007). Successful Treatment of Acute Tumor Lysis Syndrome in a Dog with Multicentric Lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 21: 1401–1404.
- Villalobos, A. (2006). Dealing With Chemotherapy Extravasations: A New Technique. *Journal of the American Animal Hospital Association* , 42: 321-325.
- Villalobos, A., & Kaplan, L. (2007). *Canine and Feline Geriatric Oncology: Honoring the Human-Animal Bond*. Iowa: Blackwell Publishing.
- Williams, L., Rassnick, K., Power, H., Lana, S., Morrison-Collister, K., Hansen, K., et al. (2006). CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* , 20(1):136-143.

- Withrow, S., & Vail, D. (2007). *Withrow And MacEwen's Small Animal Oncology* (4ª Edição ed.). Missouri: Elsevier Saunders.
- Withrow, S., Vail, D., & Page, R. (2013). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (5ª Edição ed.). Elsevier Saunders.
- Wojciechowska, J., & Hewson, C. (2005). Quality-of-life assessment in pet dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 226(5): 722-728.
- Yeates, J., & Main, D. (2009). Assessment of companion animal quality of life in veterinary practice and research. *Journal of Small Animal Practice* , 50: 274–281.

### XIII. ANEXOS

1. Anexo 2- Questionário do estudo em questão entregue aos proprietários

Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa  
Serviço de Oncologia – Ficha de Quimioterapia

**Identificação Doente:**

**Data:**

**A preencher pelo Médico Veterinário**

Data última sessão:

Fármaco Utilizado:

Dose:

Via de Administração (Identificação de local se IV):

Peso Actual (Kg): \_\_\_\_\_ (Último: \_\_\_\_\_)

**Análise de Qualidade de Vida (perceção do proprietário)**

Selecione um dos seguintes (diminuído; normal; aumentado)

<b><u>Apetite</u></b>	Diminuído	Normal	Aumentado
<b><u>Consumo de Água</u></b>	Diminuído	Normal	Aumentado
<b><u>Produção de Urina</u></b>	Diminuído	Normal	Aumentado
<b><u>Produção de Fezes</u></b>	Diminuído	Normal	Aumentado

Avalie de 0 a 3 os seguintes (0- ausente; 1- 24horas após tratamento; 2- 24 a 48horas após tratamento; 3- Superior a 48horas após tratamento)

<b><u>Vómito</u></b>	0	1	2	3
<b><u>Náusea</u></b>	0	1	2	3
<b><u>FezesPastosas</u></b>	0	1	2	3
<b><u>Diarreia</u></b>	0	1	2	3

Avalie de 0 a 5 os seguintes (0- ausente/normal; 1- muito pouco frequente; 2 – pouco frequente; 3- frequente; 4 – diariamente; 5 – Superior a uma vez ao dia)

<b><u>Cansaço</u></b>	0	1	2	3	4	5
<b><u>Dor/Desconforto</u></b>	0	1	2	3	4	5
<b><u>Higiene</u></b>	0	1	2	3	4	5
<b><u>DificuldadeUrinar</u></b>	0	1	2	3	4	5
<b><u>AlteraçãonaUrina</u></b>	0	1	2	3	4	5

Avalie de 0 a 5 o seguinte (sendo 0 o pior e 5 o melhor)

<b><u>Disposição/EstadoMental</u></b>	0	1	2	3	4	5
<b><u>Actividade</u></b>	0	1	2	3	4	5

Acha que o estado geral do seu animal:

Piorou	Manteve-se estável	Melhorou
--------	--------------------	----------

**Hemograma**

	Valores	Valores Referência	Último hemograma:	Penúltimo hemograma:
Eritrócitos				
Hemoglobina				
Hematócrito				
V.C.M				
H.C.H				
C.H.C.M				
R.D.W				
Plaquetas				
Leucócitos				
Neutrófilos não segmentados				
Neutrófilos				
Linfócitos				
Monócitos				
Eosinófilos				
Basófilos				

**Bioquímicas****Medicação em curso****Observações**





## 2. Anexo 1 – Tabelas de classificação de efeitos adversos segundo VCOG-CTCAE (2004)

BLOOD/BONE MARROW					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Bone marrow cellularity	Mildly hypocellular; <25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular; >25–<50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular; >50% reduction of cellularity from normal for age	—	—
Hemoglobin	Dog: 10 g/dl–<LLN Cat: 8.0 g/dl–<LLN	Dog: <10–8.0 g/dl Cat: <8.0–6.5 g/dl	Dog: <8.0–6.5 g/dl Cat: <6.5–5.0	Dog: <6.5 g/dl Cat: <5.0	—
Packed Cell Volume (PCV)	Dog: 30%–<LLN Cat: 25%–<LLN	Dog: 25–<30% Cat: 20–<25%	Dog: 20–<25% Cat: 15–<20%	Dog: <20% Cat: <15%	
Neutropenia	1,500/μL–<LLN	1,000–1,499/μL	500–999/μL	<500/μL	—
Thrombocytopenia	100,000/μL–<LLN	50,000–99,000/μL	25,000–49,000/μL	<25,000	—
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

LLN = lower limit of normal

Anexo 1 – Tabelas de classificação de efeitos adversos segundo VCOG-CTCAE (2004) (cont.)

GASTROINTESTINAL					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anorexia	Coaxing or dietary change required to maintain appetite	Oral intake altered (<3d) without significant weight loss; oral nutritional supplements indicated	Of 3–5 days duration; Associated with significant weight loss or malnutrition; IV fluids, tube feeding or TPN indicated	Life-threatening consequences; >5 days duration.	Death
Colitis	Asymptomatic, pathologic or radiographic findings only	Abdominal cramping/pain; mucus or blood in stool	Abdominal pain, fever, change in bowel habits, ileus, peritoneal signs	Life-threatening consequences (e.g., perforation, bleeding, ischemia, necrosis)	Death
Constipation	Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification or enema	Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas indicated	Symptoms interfering with ADL; obstipation with manual evacuation indicated	Life-threatening consequences (e.g., obstruction, megacolon)	Death
Dehydration	Increased oral fluids indicated; dry mucous membranes; <skin turgor	Parenteral (IV or SC) fluids indicated <24 hrs	IV fluids indicated >24 hrs	Life-threatening (e.g., hemodynamic collapse)	Death
Diarrhea	Increase of >2 stools per day over baseline	Increase of 2–6 stools per day over baseline; Parenteral (IV or SC) fluids indicated <24 hrs; not interfering with ADL	Increase of >6 stools per day over baseline; incontinence; IV fluids >24 hrs; hospitalization; interfering with ADL	Life-threatening (e.g., hemodynamic collapse)	Death
Dysphagia	Symptomatic but able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing (e.g., altered dietary habits, food consistency); Parenteral (IV or SC) fluids indicated <24 hrs	Symptomatic and severely altered eating/swallowing (e.g., inadequate oral caloric or fluid intake); IV fluids >24 hrs, tube feeding or PPN/TPN indicated	Life-threatening (e.g., obstruction, perforation)	Death
Enteritis (inflammation of the small bowel)	Asymptomatic, pathologic or radiographic findings only	Abdominal pain/cramping; mucus or blood in stool	Abdominal pain/cramping, fever, change in bowel habits with ileus; peritoneal signs	Life-threatening (e.g., perforation, bleeding, ischemia, necrosis)	Death

Anexo 1 – Tabelas de classificação de efeitos adversos segundo VCOG-CTCAE (2004) (cont.)

GASTROINTESTINAL (CONTINUED)

	Grade				
Flatulence	Mild	Moderate	—	—	—
Ileus, GI (functional obstruction of bowel, i.e., neuroconstipation)	Asymptomatic, radiographic finding only	Symptomatic; altered GI function (e.g., altered dietary habits); Parenteral (IV or SC) fluids indicated <24 hrs	Symptomatic and severely altered GI function; IV fluids, tube feedings, or PPN/TPN indicated >24 hrs	Life-threatening consequences	Death
Incontinence, anal	Occasional	Daily	Interfering with ADL; operative intervention indicated	Permanent	Death
Mucositis/stomatitis	Erythema of the mucosa	Patchy ulcerations or pseudomembranes	Confluent ulcerations or pseudomembranes; bleeding with minor trauma	Tissue necrosis; significant spontaneous bleeding; life-threatening	Death
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Salivation or “smacking of lips” <12 hrs	Salivation or “smacking of lips” >12–24 hrs	Salivation or “smacking of lips” >24 hrs	—
Vomiting	<3 episode in 24 hours	3–5 episodes in 24 hours; <3 episodes/d for >2 days but <5 days; Parenteral (IV or SC) indicated <24 hrs	>5 episodes in 24 hours; vomiting >4 days; IV fluids or PPN/TPN indicated >24 hrs	Life-threatening (e.g., hemodynamic collapse)	Death
Other (Specify, ———)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening	Death